Studie über die Mechanismen der Reizbeantwortung an Schweinen

Marion Geiger-Stubenrauch

Aus dem Institut für Physiologie und Ernährung der Tiere
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Professor Dr. Dr. habil. [illegible]

Studien über die Resorption der Kohlenhydrate bei Schweinen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Maria Seiger-Schwarz
München

München 1957

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. H. L i e b m a n n

Referent: Professor Dr.Dr.Johannes B r ü g g e m a n n

Tag der Promotion: 24.Juli 1957

U N I - Druck, München 13, Amalienstrasse 85

Dem Andenken meines Vaters

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555403_0087

Inhaltsverzeichnis

		Seite:
I.	Einleitung	1
II.	Literatur	2
III.	Versuchstiere	9
IV.	Methodik	10
	1. Prüfung der Schilddrüsenfunktion mit radioaktivem Jod	10
	2. Die Ermittlung der 17-Ketosteroide im Harn nach Zimmermann	12
	3. Die Bestimmung des Blutzuckers nach Hagedorn-Jensen	17
	4. Die elektrophoretische Trennung der Eiweißkörper im Blutserum nach Grassmann und Hannig	19
	5. Die morphologische Zusammensetzung des strömenden Blutes und die Bestimmung des Hb-Gehaltes	21
	6. Bestimmung der Phenole nach Marenzi	22
	7. Die Belastung des Organismus durch künstliche Reizsetzung	25
	8. Der Redoxontest	25
V.	Ergebnisse	26
	1. Bestimmung der Schilddrüsenaktivität	26
	2. Bestimmung der Nebennierenrindenfunktion	27
	3. Das Verhalten des Blutzuckerspiegels	30
	4. Die Änderung der Zusammensetzung der Serumproteine	31
	5. Veränderungen in der morphologischen Zusammensetzung des strömenden Blutbildes	33
	6. Das Verhalten der Phenolkonzentration im Harn bei Tieren mit einer chronischen Phenolvergiftung	36
VI.	Besprechung der Ergebnisse	37
VII.	Zusammenfassung	44
VIII.	Literaturverzeichnis	46

I. Einleitung.

Unter dem Begriff der Konstitution eines Tieres versteht man dessen Anpassungsfähigkeit an sein Milieu. Im Hinblick auf die Intensivierung der Tierhaltung und die ständig steigende Anforderung an die Leistung ist es nötig, Überlegungen anzustellen, welche Systeme im Organismus für die konstitutionellen Eigenschaften maßgebend sind. Es ergibt sich vor allem, daß hierfür nicht ein Organ allein verantwortlich sein kann. Dies bedeutet jedoch andererseits nicht, daß der Stoffwechsel aller Gewebe komplex an dem Adaptationsvorgang teilnehmen muß.

In letzter Zeit schenkt man den stoffwechselregulierenden Einrichtungen im Organismus mehr Beachtung. Auf Grund ihrer Tätigkeit ist anzunehmen, daß das Adaptationsgeschehen primär an die Leistungsfähigkeit einer Regulationseinrichtung gebunden sein muß. Sekundär sind bestimmte Organe beteiligt, an welchen die Regulationen angreifen.

Hinsichtlich ihrer bedeutungsvollen Rollen, die die endokrinen Organe im Stoffwechselhaushalt des Organismus spielen, wurde das Zusammenwirken des Systems: Hypothalamus - Hypophyse - Nebennierenrinde (NNR) in seiner Bedeutung für die Reaktionslage des Organismus erkannt. Ein von aussen kommender Reiz spricht nämlich oberhalb einer Reizschwelle dieses Hormonsystem an. Die Folge ist eine Ausschüttung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) aus der Hypophyse mit anschließender Stimulierung der NNR.

Entsprechend den Erkenntnissen, die beim Menschen gewonnen wurden, erhebt sich die Frage, in welcher Weise bei Tieren der Vorgang der Adaptation erfaßt werden kann. In vorbereitenden Arbeiten wurden daher Verfahren zur Funktionsprüfung der NNR - Aktivität entwickelt und als Ausgangswert für weitere Versuche Durchschnittswerte festgelegt (21). Bei einem Ziegengeschwisterpaar wurden zunächst prinzipiell die Möglichkeiten aufgezeigt, in welcher Weise dieses Problem angefaßt werden kann (3).

Herr Professor Dr.Dr.Johs.Brüggemann hat mir die Aufgabe gestellt, an klinisch gesunden und entwicklungsgestörten Schweinen Untersuchungen über die Aktivität der NNR am normalen und künstlich gereizten Organismus anzustellen.

II. Literatur.

Unter den Regulierungseinrichtungen im höheren Organismus sind das hormonelle und das vegetative System von besonderer Bedeutung. Beide sind jedoch derart miteinander verknüpft, daß sie bei der Behandlung der hier aufgeworfenen Frage praktisch nicht zu trennen sind. Beim Stand der heutigen Grundlagenforschung sind vegetative Reaktionen außerordentlich schwer zu messen. So wird man zunächst dem hormonellen System besondere Aufmerksamkeit zu schenken haben. Es bewirkt nach Claude Bernard (1) die fundamentale Eigenschaft der Konstanterhaltung des sog. "inneren Milieus". Cannon (6) hat im Jahre 1922 das "innere Milieu" im wesentlichen in der Tätigkeit des Hormonsystems erkannt. Er schuf den Begriff der "Homeostasis" am Beispiel der Fähigkeit der Konstanterhaltung der Konzentration von im Blut gelösten Stoffen.

Im Jahre 1563 wurde die Nebenniere wohl zum ersten Mal durch Bartholomäus Eustachius (8) näher beschrieben. Hartmann (13) hat dann im Jahre 1932 als erster auf die Tätigkeit der Nebennierenrinde zur Aufrechterhaltung normaler Lebensfunktionen und auf die Adaptation an besondere Reize hingewiesen. Seit dem Jahre 1936 besteht der durch Selye (25) entwickelte Begriff des "allgemeinen Adaptationssyndroms", der von dem Arbeitsteam um diesen Autor aufgenommen und in neuester Zeit bedeutend erweitert wurde.

Jede aussergewöhnliche Belastung endogener oder exogener Natur bewirkt unabhängig von der Art des Reizes nach Selye (25) eine stets gleichgerichtete Beantwortung seitens des Organismus. Diese erfolgt durch das System Hypothalamus - Hypophyse - Nebennierenrinde. Das schädigende Prinzip, der sog. "Stress", äussert sich in einer Wechselwirkung zwischen Reiz und Reizbeantwortung. Selye (25) erläutert den Begriff "Stress" physikalisch als Druck, der aus einer wirkenden Kraft und dem vorhandenen Widerstand resultiert. Reize, wie zum Beispiel psychische Erregungen, körperliche Anstrengungen, Traumata, Blutungen, Hunger, Durst oder auch atmosphärische Störungen werden als sog. "Stressoren" bezeichnet.

Unter bestimmten Witterungsverhältnissen kommt es wenigstens beim Menschen zu Veränderungen im Organismus, d.h., zu einer Beeinflussung des Steroidstoffwechsels der NNR. Dies bewiesen Zimmermann und Hofschläger (35) an Hand von Statistiken, aus denen hervorgeht, daß es an anticyklonalen Tagen zu einer erhöhten Ausscheidung von 17-Ketosteroi-

den (KS) im Harn kommt. Der Organismus zeigt hier auf Grund einer vermehrten Rindentätigkeit eine deutliche Belastung.

Die biochemischen Grundlagen für die Auslösung eines solchen Adaptationsgeschehens sind in vollem Umfang noch nicht geklärt. M a r k e e s (17) hat bei seinen Versuchen auch an hypophysektomierten und epinephrektomierten Tieren durch Injektion verschiedener Substanzen stets eine unspezifische Brenztraubensäureerhöhung im Blut festgestellt. Dies deutet darauf hin, daß offensichtlich jede Belastung örtlich ein Überwiegen katabolischer Prozesse auslöst. Es ist möglich, daß hierbei ursächlich Änderungen des Redoxpotentials eintreten, wie auch S c h o l e (22) folgert. Diese sollen dann durch vermehrte Bereitstellung von NNR-Hormonen normalisiert werden. In diesem Zusammenhang ist eine Arbeit von H o r n y k i e v y t s c h (16) interessant, welcher die Überlebensdauer von Ratten nach Röntgen-Ganzbestrahlung infolge einer 1 Std. vorher verabfolgten Cysteinmenge von 500 - 600 mg/kg Körpergewicht merklich verlängerte. In diesem Fall konnte durch die Anwesenheit von SH-Gruppen keine nachhaltige stoffliche Verschiebung in obigem Sinne festgestellt werden. Somit war keine erhebliche Mehrproduktion von NNR-Hormonen nötig.

Möglicherweise wird eine solche Redoxverschiebung auf vegetativem Wege zum Hypothalamus geleitet, welcher anschliessend die Ausschüttung von adrenocorticotropem Hormon bewirkt. Letzteres führt auf humoralem Wege eine beschleunigte Bildung und Emission der NNR-Hormone herbei. In dieser Funktion ist die Beantwortung unspezifischer Reize seitens des Organismus zu sehen, mit deren Hilfe schädliche Einflüsse kompensiert werden können. S t ö r m e r (27) will daher in diesem System einen "konstitutionellen Faktor" erkennen.

Die auf den Reiz erfolgende Hormonausschüttung aus der NNR kann durch eine Vermehrung der im Harn ausgeschiedenen NNR-Hormone nachgewiesen werden. Die heute gebräuchlichsten Verfahren sind die kolorimetrischen Methoden für den Nachweis der C_{21}-Steroide, bezw. der am C_{17}-Atom eine Ketogruppe tragenden C_{17}-Steroide. Die Herkunft der letzteren ist bei weiblichen und kastrierten männlichen Tieren eindeutig geklärt. Sie bestehen aus zum Teil nicht mehr aktiven Verbindungen aus der androgenen Fraktion der NNR. Nach dem von Z i m m e r m a n n (34) angegebenen Verfahren sind diese im neutralen Harnextrakt mit m-Dinitrobenzol nachweisbar.

Nach S e l y e (23) läßt sich der Abwehrmechanismus gegenüber einer aku-

ten Belastung in 3 Phasen einteilen.Es erfolgt zunächst die "Alarmreaktion", die sich wiederum in "Schock- und Gegenschockphase" aufteilt. Während erstere durch die dem Körper zugefügten Schädigungen charakterisiert ist, macht sich in der Gegenschockphase der Beginn einer aktiven Verteidigung gegenüber den einwirkenden Stressoren bemerkbar. Somit wird die NNR zu erhöhter Hormonproduktion stimuliert.

S e l y e (24) bezeichnet Schockauswirkungen im belasteten Organismus, wie z.B. Temperatursenkungen, verminderter Grundumsatz und Verminderung des Blutdrucks, ferner Hypoglykämien und intensiver Eiweißzerfall, sowie Veränderungen im Elektrolytstoffwechsel als sog. "negative Erscheinungen". Diese ähneln im extremen denjenigen der Erschöpfungsphase. Auf Grund eines Mißverhältnisses zwischen Angebot und Bedürfnis an Rindenhormonen kann sich somit zunächst eine sog. "relative NNR-Insuffizienz" ergeben.

Für gewöhnlich folgt jedoch eine weitgehende Adaptation auf eine Reizung, bei der die zunächst aus dem Gleichgewicht gebrachten Stoffwechselvorgänge nicht nur ausgeglichen, sondern teilweise nachhaltig überkompensiert werden. Dies bezeichnet S e l y e (23) als den zweiten bedeutenden Vorgang und nennt ihn die "Widerstandsphase". Für diese spricht eine vermehrte Ausscheidung an Rindenhormonen aus der zu maximaler Produktion bereits angeregten NNR.

Wird der Organismus einer bestimmten Reizform für längere Zeit ausgesetzt, so ist es denkbar, daß es zu einer Erschöpfung der NNR-Funktion kommen kann. In diesem Falle spricht man von der dritten oder sog. "Erschöpfungsphase", welche gleichbedeutend ist mit dem Verlust der Adaptationsfähigkeit. Die Anpassungsenergie des Individuums stellt nach L a m m e r s (17) eine weitgehend von genetischen Faktoren abhängige, begrenzte Größe dar.

Die Fähigkeit des Organismus, auf Reize zu adaptieren, beruht demnach zum überwiegenden Teil auf der Funktionsbereitschaft der NNR.

Bei entsprechend starker Reizeinwirkung läßt sich schon nach Stunden eine deutliche Hypertrophie der Rindenzellen nachweisen. Dies gilt insbesondere für die Zona fasciculata. Die Vergrösserung der NNR erfährt ihr Extrem in der Gegenschockphase, verbunden mit einer mikroskopisch erkennbaren Lipoidarmut bzw. der Abnahme von Cholesterin und Ascorbinsäuregranula. Während das makroskopische Bild im Stadium des Widerstandes eine maximale Rindenhypertrophie aufweist, zeigt sich unter dem Mikroskop eine Anreicherung der oben erwähnten Granula im Zellplasma. Es wird hier eine Evolution er-

sichtlich, die wir in diesem Umfang bei keinem anderen Organ kennen. Im Erschöpfungsstadium weist das histologische Bild Hämorrhagien sowie ausgedehnte Nekrosen und Degenerationen auf.

Bei Belastung des Organismus kommt es auch zu Veränderungen in der Hypophyse und zwar biochemischer und histologischer Art. Infolge einer ACTH-Mehrproduktion ergibt sich nach S e l y e (23) eine Verschiebung der hormonalen Produktion durch den Hypophysenvorderlappen (HVL), d.h., andere HVL-Hormone wie z.B. das Somatotropin, das Gonadotropin u.a. treten zu Gunsten des lebensnotwendigen ACTH mengenmässig zurück. Die Folge davon sind bei Dauerbelastung Wachstumsstörungen oder Sterilität bzw. Störungen im Östrus.

Histologisch besteht eine Hypertrophie und -plasie der basophilen Zellen der Hypophyse, ferner sind Pyknosen und Degranulationen zu erkennen.

Der erhöhten NNR-Aktivität entsprechend kommt es im Organismus aber auch zu sekundären Veränderungen. Diese beziehen sich zunächst nur auf Veränderungen im intermediären Geschehen und zwar entsprechend dem vorhergehend beschriebenen 3-Phasenschema nach S e l y e (23). Ferner zeigen sich am belasteten Organismus Veränderungen bei den mesenchymalen Gewebsreaktionen, im Wasserhaushalt sowie in der Thermoregulierung.

Ein Belastungsvorgang, der reaktiv eine Gegenregulation erfährt, schlägt sich also nicht nur im hormonellen oder vegetativen Geschehen nieder, sondern auch an allen hierbei mehr oder minder mitbeteiligten Stoffwechselprozessen.

Das Verhalten des Blutzuckers im Verlaufe der Reizbelastung zeigt eine Beeinflussung der Stoffkonzentrationen im Bereich des Kohlehydratstoffwechsels besonders gut. Im Schock erniedrigen sich die Blutzuckerwerte prinzipiell, auch wenn verschiedentlich ein kurzer initialer Anstieg beobachtet werden kann. In der gegenregulatorischen Phase steigen die Blutzuckerkonzentrationen wieder an und zwar zunächst meist über die Ausgangskonzentration, um sich dann allmählich wieder zu normalisieren (24).

Eine Erklärung für die anfänglichen Hypoglykämien in der Schockphase findet sich in der Mobilisation von Insulin. Der mehrfach beobachtete initiale Anstieg des Blutzuckerspiegels dürfte wohl auf eine auf nervösem Wege bedingte Adrenalinausschüttung mit dem entsprechenden Abbau des Leberglykogens zurückzuführen sein. Die in der Gegenschockphase einsetzende

Hyperglykämie, welche abnorme Werte erreichen kann, läßt jedoch eine ACTH-Ausschüttung mit entsprechender Stimulierung der NNR deutlich erkennen (25). Durch die Mehrproduktion von NNR-Hormonen ergibt sich somit eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen den Glucocorticoiden und dem Insulin zu Gunsten des ersteren. Es zeigt sich hiermit ein Antagonismus zwischen den beiden erwähnten Wirkstoffen. Man kann in diesem Fall auch von einem sog. "Steroiddiabetes" sprechen, ein Syndrom von Glykämie und Glykosurie (17).

Ein weiteres Beispiel für Veränderungen im Stoffwechselgeschehen gibt der intensive Eiweißstoffwechsel. Dieser zeigt sich besonders deutlich in der Schockphase durch überwiegenden Eiweißabbau, bzw. durch eine Hemmung des Proteinaufbaues. Im Blut finden sich erhöhte Werte von Aminosäuren, Polypeptiden, Rest-N, Harnstoff und Harnsäure. In der gegenregulatorischen Phase wird eine allmähliche Normalisierung erkennbar. Gleichzeitig erfolgt unter Einwirkung der Rindenhormone eine Involution lymphatischer Organe. Hierbei werden γ-Globuline frei, die sich im strömenden Blut quantitativ erfassen lassen. P l ü c k t h u n (20) hat festgestellt, daß eine Albuminverminderung den erhöhten γ-Globulinwerten parallel läuft, wobei er die Beobachtungen S e l y e s (25) bekräftigte. Er erkannte ferner eine Vermehrung von γ-Globulinen bei chronischen Prozessen im Gegensatz zu einer bei akuten Prozessen noch mitbeteiligten α-Globulinvermehrung.

Als Nachweis hierfür dient die Serum - Elektrophorese nach G r a s s m a n n und H a n n i g (10).

Nach Ansicht P l ü c k t h u n s (20) gibt das Verhältnis der Globuline untereinander einen Anhaltspunkt zur Reaktionslage des Organismus, wobei insbesondere die Vermehrung von γ-Globulinen ein Charakteristikum der gegenregulatorischen Phase darstellt.

Typische Veränderungen finden sich auch entsprechend der bei Belastung erhöhten NNR-Aktivität im Elektrolytstoffwechsel. So zeichnet sich als Schockauswirkung eine Hypochlorämie mit einer Verminderung des Na-Gehalts, sowie eine Erhöhung des Kalium- und Phosphatgehalts deutlich ab. Hierbei findet eine erhebliche NaCl - Ausscheidung im Urin statt.

Das Auftreten seröser Entzündungsprozesse zu Beginn einer akuten, intensiven Belastung ist das Ergebnis einer erhöhten Kapillarpermeabilität, mit einer entsprechenden Anreicherung von Wasser, Na und Cl in den Zwischenzellräumen, wobei sich der K - und Phosphatgehalt erniedrigt. Die Reaktionslage entspricht der bereits erwähnten sog. "relativen NNR-Insuffizienz".

Eine Beeinflussung in der Steuerung mesenchymaler Gewebsreaktionen ist zunächst am hämatopoetischen System erkennbar. An Hand verschiedener Untersuchungsmethoden (Differenzierung des Blutbildes, Zählung der Erythrozyten und Leukozyten, Hb-Bestimmung) werden die einzelnen Reaktionslagen schon bei geringer Reizeinwirkung und entsprechender -beantwortung deutlich sichtbar.

F i s c h e r (9) konnte nach einem Aderlaß von ca. 7 Litern bei 5 Kühen der Schweizer Fleckviehrasse eine Änderung in der Zusammensetzung des Blutbildes erkennen. Auf Grund der unspezifischen Reizeinwirkung wird nämlich das zytologische Blutbild durch das stimulierte Hormonsystem in gesetzmässiger Weise beeinflußt. S e l y es(26) Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen F i s c h e r s (9) insofern überein, als die mitgeteilten Befunde dem 3-Phasenschema entsprechen.

Die bereits erwähnte Involution lymphatischer Organe und des Thymus im Verlauf des "Stress" führt zu einer Auflösung der Lymphozyten und gleichzeitig auch zu einer Hemmung ihrer Neubildung, womit die Lymphopenie erklärt werden muß. Die Eosinopenie entsteht durch Unterdrückung eosinotaktischer Reize. E s s e l i e r und W a g n e r (7) erkannten auf Grund ihrer Versuche bei Verabreichung von ACTH, daß die hormonelle Wirkung auf einem Ausbleiben der Neubildungs- und Ausschwemmungsreize beruht. Sie stellten gleichzeitig eine im Verlauf der Leukozytose auftretende Kernlinksverschiebung fest.

Bei den Erythrozyten sind die erhöhten Werte nach der Belastung die Folge einer Schockauswirkung auf Milz und Knochenmark. Hierbei kommt es zu einer Ausschwemmung von Erythrozyten, welche sogar bis zur Atrophie des roten Markes mit sekundärer Verfettung (L a m m e r s) führen kann. Nach S e l y e (26) und F i s c h e r (9) erfahren diese Werte im Widerstandsstadium eine weitgehende Normalisierung. Der Hämoglobingehalt des strömenden Blutes gibt ein hiermit parallel laufendes Bild.

Da sich die Reaktionen, die durch direkte parenterale Applikation von ACTH oder Cortison hervorgerufen werden, im wesentlichen mit den Vorgängen bei endogener Hormonausschüttung im Rahmen des allgemeinen Adaptationssyndroms (AAS) decken, seien hier weitere Erkenntnisse in der Beeinflussung mesenchymalen Gewebes angeführt.

H e i l m e y e r (14) stellte ausser den bereits besprochenen Beobachtungen nach direkten Hormongaben noch eine Verminderung der Myeloblasten, der

Plasmazellen, sowie eine Erhöhung der Retikulozyten und der Thrombozyten fest. Häufig auftretende Thrombosen nach operativen Eingriffen führt S e l y e (26) auf eine Verkürzung der Blutungs- und Blutgerinnungszeit bei gleichzeitig gestiegenem Fibringehalt zurück. L a m m e r s (17) beobachtete nach Cortisongaben eine verminderte Reaktionsfähigkeit der Gefäße und Bindegewebe, weiterhin eine Herabsetzung aller mit dem Entzündungsgeschehen verknüpften Zellreaktionen (ungenügende Emigration von Makrophagen und Leukozyten, Verzögerung des Auftretens von Fibroblasten und Fibrillen). Er berichtet ferner über Verzögerungen in der Chondro- und Osteogenese.

Die primären Veränderungen im intermediären Geschehen sowie die dadurch ausgelösten stofflichen Vorgänge können einen Hinweis auf das Adaptationsgeschehen im Organismus geben. Somit ist es möglich, auch an landwirtschaftlichen Nutztieren entsprechende Bestimmungen durchzuführen. Die Untersuchungen sollen beim Schwein begonnen werden, da bei diesem Tier sehr häufig Gesundheitsstörungen auftreten, die sich vielfach nur durch Wachstumsverzögerungen zu erkennen geben, weshalb bei diesen Tieren eine mangelnde Adaptationsfähigkeit vermutet wird.

Das Verhalten von 5 klinisch gesunden Schweinen soll dem von 5 wachstumsgestörten Tieren bei der Reizbeantwortung gegenübergestellt werden. Zur Messung der hierfür wichtigen Kriterien werden zunächst die 17-Ketosteroide (17-KS) im Harn vor, während und nach der Reizung quantitativ erfaßt. Durch Ermittlung der Blutzuckerkonzentration, der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung der Serumproteine, sowie durch Untersuchung der zellulären Bestandteile des Blutes sollen die Reaktionsabläufe im belasteten Organismus ergänzend charakterisiert werden. Auch wird die Schilddrüsenfunktion vor Beginn jeder Belastung festgelegt, um über die endokrine Ausgangslage einen weiteren Anhaltspunkt zu erhalten.

III. Versuchstiere.

Zunächst wurden 5 normal entwickelte Schweine im Alter von 3-4 Monaten und mit einem Durchschnittsgewicht von ca. 26 kg zu den Versuchen herangezogen. Die weiblichen Tiere Nr.I und II stammten vom Deutschen veredelten Landschwein ab. Die Schweine Nr. III und IV, ebenfalls weiblichen Geschlechts, sind eine Kreuzung des Cornwalls mit dem Deutschen veredelten Landschwein.

Diese Schweine erhielten pro Tag eine einheitliche Kost, die auf das entsprechende Lebendgewicht berechnet wurde. Sie setzte sich bei 40 kg Lebendgewicht folgendermassen zusammen:

0,52	kg	Haferschrot
0,47	"	Gerstenschrot
2,9	"	Kartoffeln
1,6	l	Magermilch
42	g	Fischmehl

Weiterhin wurden 2 männliche und 1 weibliches Schwein aus einem Wurf des Deutschen veredelten Landschweines untersucht. Landwirt S. aus F. stellte sie uns freundlicherweise zur Verfügung. Diese Tiere waren zu Versuchsbeginn ca. 2-3 Monate alt und wurden in derselben Weise wie unsere gesunden Tiere ernährt. Bei diesen 3 Schweinen mit der Bezeichnung A, B und C lag der Verdacht auf eine chronische Phenolvergiftung vor, die auf die Ausdünstungen eines neuartigen teerhaltigen Stallbelags zurückgeführt wurde. Tier A wog 29,5 kg und war demnach auch im Einklang mit dem klinischen Befund als normal zu betrachten. Seine Wurfgeschwister B und C dagegen, welche nur 15 und 10,1 kg wogen, zeigten ein gehemmtes Wachstum und Störungen in der Futteraufnahme.

Von dem Landwirt R. aus O. erhielten wir 2 entwicklungsgestörte weibliche Ferkel aus einem Wurf von ca. 8 Tieren, die zur Zeit der Anlieferung ca. 2,5 Monate alt waren. Das Schwein D wog 7,02 kg, das andere Tier E nur 4,35 kg. Bei letzterem stellten wir ausserdem noch folgende Besonderheiten bei der klinischen Untersuchung fest:

Veränderungen an der gesamten Hautoberfläche in Form von teils krustösen, dunkelbraunen bis schwarzen, schmutzähnlichen Auflagerungen, teils schmierig fettigen Ausschwitzungen mit ranzigem Geruch. Eine Mattigkeit machte sich auch durch das Hängenlassen des Schwanzes bemerkbar. Ausserdem litt das Tier E noch unter starkem Durchfall.

IV. Methodik.

1. Prüfung der Schilddrüsenfunktion mit radioaktivem Jod.

Das Prinzip der Aktivitätsbestimmung der Schilddrüse bei Tieren ist in der Arbeit von Brüggemann, Bronsch und Krauss (4) im einzelnen dargestellt. Zusammenfassend sei hier festgestellt, daß der Einbau von radioaktivem Jod in die Schilddrüse nach sbk.Injektion einer definierten Strahlendosis in Abhängigkeit von der Zeit die genaueste Methode darstellt, die wir zur Beurteilung der Funktionstüchtigkeit dieses endokrinen Organs kennen.

Die Methodik, speziell für die Messung bei Schweinen, wurde von Brüggemann, Bronsch, Schmitt (5) ausgearbeitet. Die bei diesen Versuchen verwandte "Tracer-Dosis" betrug um 60 μC. Die gemessenen Impulse über der Schilddrüse sind ohne Korrektur nicht verwertbar. Zunächst ist die Trägheit der Apparatur in unserem Fall von T = 104 μsek. nach der Formel:

$$N_a = \frac{N_w}{N_w \cdot T}$$ zu korrigieren, wobei

N_a = abgelesene Impulsfrequenz

N_w = wahre Impulsfrequenz darstellt.

Die Zerfallszeit des Radiojods (Halbwertszeit = 8 Tage) ist stets zu berücksichtigen. Alle Werte sind auf den Zeitpunkt der Injektion zu beziehen. Weiterhin sind die besonderen geometrischen Verhältnisse der Schilddrüse des einzelnen Versuchstieres zu werten. Diese ist als Strahlenquelle bei jedem Tier in unterschiedlichem Abstand von der Hautoberfläche gelegen. Die zwischen Schilddrüse und Haut liegenden, kompakten Gewebsmassen verschiedener Dicke rufen eine unterschiedliche Strahlungsabsorption hervor. Ausserdem ist in jedem Falle auch noch eine Strahlenreflexion an der Halsmuskulatur in Rechnung zu stellen. Diese wurde auf Grund zahlreicher Versuche von Brüggemann (4) auf durchschnittlich 16% festgelegt. Die Strahlenabsorption des Haut- und Fettgewebes über der Schilddrüse besitzt dagegen bei jedem Tier eine entsprechende Größe. Zu ihrer Ermittlung ist zunächst eine Messung in doppeltem Abstand vorgenommen worden. Auf diese Weise war es möglich, nach Winkler (32) den tatsächlichen Abstand zwischen fiktivem Strahlungsmittelpunkt der Schilddrüse und der äusseren Haut festzu-

stellen. Das über der Schilddrüse liegende, abhebbare Haut-Fettgewebe kann mit der Schubleere hinreichend genau gemessen werden. An Hand einer Eichkurve ist die Strahlenabsorption der Radiojodstrahlung ablesbar.

Die Messungen wurden in bestimmten Abständen der Zeit mit Hilfe eines G e i g e r - M ü l l e r - Zählrohrs vorgenommen. Auf Grund der energiereichen γ-Strahlung kann das Radiojod in der Schilddrüse von der Halsseite des Tieres her von aussen gemessen werden. Die pro Minute gemessene Anzahl der Impulse wird zu der Aktivitätsmenge der injizierten "Tracer-Dosis" in Beziehung gebracht.

2. Die Ermittlung der 17-Ketosteroide im Harn nach Z i m m e r m a n n(33).

Die Bestimmung der 17-Ketosteroidausscheidung ist für die hier aufgeworfene Fragestellung wegen der tagesrhythmischen Schwankungen nur im 24-Stunden Harn möglich. Zu seiner quantitativen Sammlung bedarf es für Schweine eines Stoffwechselkäfigs.

Der Methode liegt folgendes Prinzip zugrunde:

Die Harnprobe aus einer quantitativ erfaßten, schmutzfreien Harnmenge wird einer Hydrolyse unterworfen. Somit werden die an Schwefel- und Glukuronsäure gebundenen Hormone freigemacht. Anschließend folgt deren wiederholte Extraktion mit Äther. Um den Auszug von störenden Beimengungen, wie phenolische und saure Begleitstoffe, zu reinigen, wird dieser mit gesättigter Bikarbonatlösung ausgeschüttelt. So werden saure Bestandteile, die teilweise unspezifische Färbungen ergeben, ausgeschieden. Weiterhin erfolgt eine Entfernung phenolischer Steroide durch eine Alkaliwaschung. Abschließend wird mit wiederholter Ausschüttelung mit Aqua dest. die überschüssige Natronlauge beseitigt. Der Extrakt hat nunmehr neutrale Reaktion. Er wird in Alkohol aufgenommen und in Chloroform ausgeschüttelt. Anschließend werden die am C_{17}-Atom eine Hydroxylgruppe tragenden Hormone durch Hinzufügen von m-Dinitrobenzol im alkalischen Medium bestimmt. Die hierbei entstehende rosa Farbe soll nach Z i m m e r m a n n (36) durch Anlagerung der Lauge an den Polynitrokörper zu einer Chinolnitrosäure zustandekommen. Danach soll eine Kondensation dieser Chinolnitrosäure mit dem Methylenketosteroid unter Wasseraustritt erfolgen. Bei Ketosteroiden scheint das Vorhandensein von funktionellen Gruppen in polarer Stellung an C_3 bzw. C_{17} die Vorbedingung für den Eintritt der Farbreaktion zu sein. Wenn die Ketogruppe nämlich an C_6,C_7 oder C_{12} steht, reagieren diese Steroide trotz des Vorhandenseins von Methylenketogruppen negativ.

Über die Spezifität der Reaktion gibt die nachstehende Aufzeichnung Auskunft.

Spezifität der m-Dinitrobenzolreaktion nach Z i m m e r m a n n (36).

Positiv, mit alkali-stabiler Farbe: Absorptionsmaximum 500 bis 540 m μ nach 60 min

Alle 17-Ketosteroide:

Androsteron
Androstanon

Dehydroisoandrosteron
Δ 3,5-Androstadien-17-on
Aetiocholanolon
Oestron
Equilenin
17-Ketosteroide aus Lanosterol

3,17-Diketosteroide:

Androstan, 3,17-dion
Δ -4-Androsten,3,17-dion

11,17-Diketosteroide

Vorübergehend positiv, alkalilabil: Absorptionsmaximum in der Regel nach 5 min bei 500-540 mμ, nach 60 min bei 360-420 mμ.

3-Ketosteroide:

Testosteron
Corticosteron
Cholestenon
Pregnen-20-ol,-3-on
Cholestanon
Androstan-17-ol,3-on
3-Keto-12-oxycholansäure
3-Keto-7,12-dioxycholansäure
Progesteron
11-Hydroxy-Progesteron

20-Ketostercide:

Pregnanolon

Herzgifte:

Digitoxin
Digoxin
Gitoxin
Quabain
Strophantidin

Nicht steroide Verbindungen:

Aceton
Cyclohexanon
Cyclopentanon
Acetessigester
Kreatinin
Glycinanhydrid
Benzylcyanid
Benzalacetophenon
Formaldehyd

Negativ trotz Vorhandenseins einer Methylenketogruppe:

6,-7-,12-Ketogallensäuren:

Cholestan-6-on
3-Oxy-6-ketocholansäure
3-Oxy-7-ketocholansäure
7-Keto-12-oxycholansäure
12-Ketocholansäure
3-Oxy-12-ketocholansäure
7-Oxy-12-ketocholansäure
3,7-Oxy-12-ketocholansäure
7.12-Diketocholansäure
3-Oxy-7,12-diketocholansäure

Negativ, weil keine Methylenketogruppe vorhanden ist:

Phenolische Steroide:

Oestradiol
Oestriol

Alkoholische Steroide:

Pregnandiol
Cholesterin
Cholsäure
Desoxycholsäure

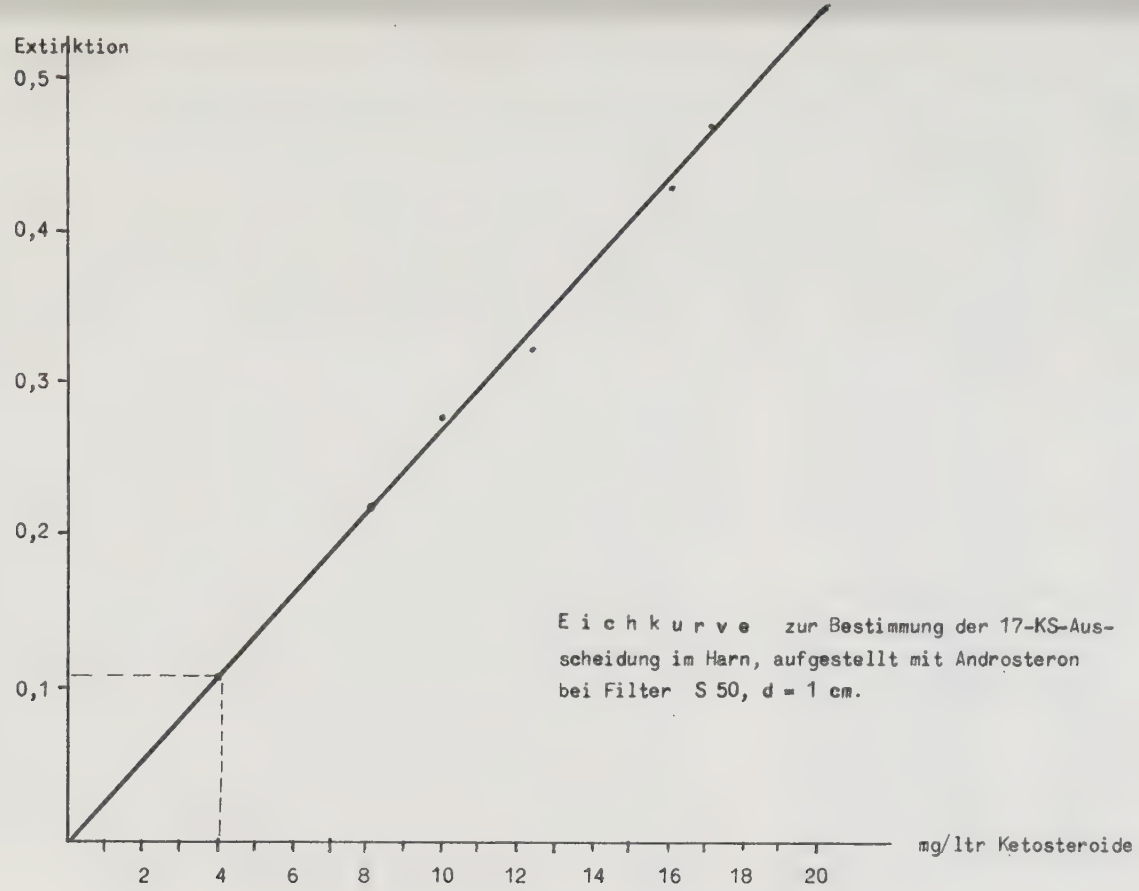
Einzelheiten der Methodik:

Es werden 50 ccm Harn der Tagesmenge entnommen, in einen Schliffkolben ge-

filtert und 5 ccm konz.Salzsäure dazugegeben. Anschließend erfolgt am Rückflußkühler ca. 20 Minuten eine Hitzehydrolyse. Die abgekühlte Probe wird in einen Scheidetrichter übergeführt und mit 60 ccm Äther 1 Minute lang ausgeschüttelt. Der sich absetzende Harn wird in einen zweiten Trichter übergeführt und nochmals mit 40 ccm Äther 1 Minute ausgeschüttelt. Nach Verwerfung der Harnprobe, werden die beiden Ätherextrakte vereinigt und nacheinander mit jeweils 30 ccm gesättigter Sodalösung, 10%iger Natronlauge und schließlich mit Aqua dest. gereinigt. Durch Zugabe von wasserfreiem Natriumsulfat wird der Ätherextrakt nun getrocknet, der Äther nach dem Abfiltrieren des Natriumsulfats in einer Destillationsapparatur abgedampft. Der Rückstand wird in 5 ccm Äthanol (99,6%) aufgenommen. Davon wird 1 ccm mit je 1 ccm einer 2% äthylalkoholischen m-Dinitrobenzollösung, die alle 8 Tage frisch zu bereiten ist, sowie einer 3-n Kalilauge versetzt. Gleichzeitig wird eine Leerprobe mit 1 ccm Äthanol (99,6%) und ebenfalls je 1 ccm 2% m-Dinitrobenzollösung und 3-n Kalilauge angesetzt. Probe und Leerprobe werden für 55 Minuten in einem abgedunkelten Thermostaten bei 25° C gehalten. Anschließend gibt man in beide Proben je 6 ccm Chloroform. Durch kurzes Schütteln geht nunmehr der durch die Reaktion von m-Dinitrobenzol und 17-Ketosteroiden entstandene Farbstoff quantitativ in die Chloroformphase über. Diese wird durch das Filter S & S Nr.597 abdekantiert. Nach nochmaligem Filtrieren sind die Proben klar und werden genau 60 Minuten nach dem Ansetzen in 1 ccm Küvetten gegeben und bei Filter S 50 im Zeiß - Stufenphotometer photometriert. Auf Grund der Extinktion wird an der Eichkurve die Ausscheidung in mg/ltr. ermittelt. Durch Multiplikation mit der Tagesmenge Harn erhält man die Ausscheidung von 17-Ketosteroiden in mg/Tg.

Aufstellung der Eichkurve:

10 mg kristallisiertes Androsteron werden in 10 ccm Äthanol (99,6%) gelöst und davon wird 1 ccm mit 4 ccm Äthanol verdünnt. Somit ist die Reinsubstanz mit der gleichen Menge Äthanol verdünnt wie der Destillationsrückstand bei der Analyse und wird in gleicher Weise wie dort zur Reaktion gebracht. Die Extinktion entspricht einer Ausscheidung von 20 mg/ltr. im Harn, wenn wie hier von 50 ccm Urin ausgegangen wird. Durch Wiederholung der Reaktion mit entsprechend geringeren Mengen der Androsteronlösung werden weitere Werte für die Eichkurve erfaßt.



E i c h k u r v e zur Bestimmung der 17-KS-Ausscheidung im Harn, aufgestellt mit Androsteron bei Filter S 50, d = 1 cm.

3. Die Bestimmung des Blutzuckers nach H a g e d o r n - J e n s e n (12).

Prinzip: Frischblut wird durch Bildung von Zinkhydroxyd (Lsg.1 und 2) unter Wärmeeinwirkung enteiweißt. Das eiweißfreie Filtrat wird mit alkalischer Kaliumferrizyanidlösung versetzt. Unter Einwirkung von Wärme wird Ferrizyankali, welches Monosaccharide im alkalischen Medium oxydiert, durch die Glukosen des Blutes zu Ferrozyankali reduziert. Im wesentlichen entsteht dabei Glukuronsäure, als Nebenprodukt Glyzerinaldehyd und Methylgloxal. Das überschüssige Ferrizyankali wird jodometrisch bestimmt. Die Umsetzung erfolgt nach folgender Gliederung:

$$2\ H_3FeCN_6 + 2\ HJ = 2\ H_4FeCN_6 + J_2$$

Auf Grund des Ansäuerns wird durch Ferrizyankali eine äquivalente Menge Jod freigemacht. welche durch Titration mit Natriumthiosulfat berechnet werden kann. Der Zinksulfatzusatz sorgt gleichzeitig dafür, daß das entstandene Ferrozyankali durch Bildung von unlöslichem Ferrozyanzink aus dem Gleichgewicht entfernt wird. Somit kann der Endpunkt der Titration scharf erfaßt werden.

Reagenzien: 1. n/10 NaOH

2. 0,45% $ZnSO_4$ - Lsg.(aus 45% $ZnSO_4$-Lsg.)

3. n/2oo Kaliumferrizyanidlsg.(1,6462 g Kaliumferrizyanid +10,6 g geglühtes Na_2CO_3 in H_2O lösen und auf 1000,0 auffüllen. In dunkler Flasche aufbewahren).

4. $ZnSO_4$ -NaCl-Lsg.(10:50:200)

5. KJ-Lsg. 5%

6. CH_3COOH-Lsg. 3% (aus Eisessig)

7. Stärkelösung 1% (1 g lösliche Stärke wird unter leichtem Erwärmen in ca. 4 ccm H_2O gelöst und mit gesättigter NaCl-Lsg.auf 100,0 aufgefüllt).

8. n/2oo $Na_2S_2O_3$ -Lsg.(1,4 g Natriumthiosulfat in H_2O lösen und auf 1000,0 auffüllen).

9. n/2oo Kaliumjodat-Lsg.(0,3567 g Kaliumjodat in H_2O lösen und auf 2000,0 auffüllen.) Diese Lösung dient zur Titerstellung der Lösung 8.

Durchführung: In einem Reagenzzylinder mischt man 1 ccm n/10 NaOH mit 5 ccm 0,45% Zinksulfatlsg. Dieser Enteiweißungsflüssigkeit gibt man 0,1 ccm Frischblut zu, welches mittels Schnepper und Kapillarpipette einer Ohrvene entnommen wird. Das Reagenzglas kommt für 3 Minuten in ein siedendes Wasserbad. Anschließend wird der Inhalt durch ein angefeuchtetes Kieselgurfilter (Schleicher & Schüll N° 287) gegeben und sowohl der Reagenzzylinder als auch der Filter mehrmals nachgespült.

Dem nunmehr eiweißfreien Filtrat im Erlmeyerkolben werden 2 ccm einer n/2oo Ferrizyankalium-Lösung zugesetzt. Die Probe wird wiederum für 15 Minuten in ein siedendes Wasserbad gebracht. Nach raschem Abkühlen gibt man 2 ccm der $NaCl/ZnSO_4$-Lösung, 1 ccm KJ-Lösung und 2 ccm der 3% Essigsäurelösung zu. Anschließend titriert man aus einer Mikrobürette mit n/2oo $Na_2S_2O_3$-Lösung bis zur Farblosigkeit des vorher mit Stärkelösung versetzten jodfarbenen Filtrats. Jeder Bestimmung läuft ein Leerversuch parallel (1 ccm Wasser statt Blut).

Titerstellung: Tägliche Bestimmung und Berechnung des Faktors der $Na_2S_2O_3$-Lösung.

a. Bestimmung: In einem Erlenmeyerkolben werden 2 ccm einer n/2oo KJO_3-Lösung mit 1 ccm KJ-Lösung, 1 ccm 3% Essigsäurelösung und etwas Stärkelösung versetzt. Nach 2 Minuten titriert man mit n/2oo $Na_2S_2O_3$-Lösung bis zum Verschwinden der Blaufärbung.

b. Berechnung: Da die genannten Reagenzien genau 2 ccm der Natriumthiosulfatlösung verbrauchen sollen, wird 2 durch die Anzahl der verbrauchten ccm von Lösung 8 dividiert. Mit diesem Faktor wird die im Versuch verbrauchte Anzahl von ccm der Lösung 8 multipliziert.

Berechnung: Der Verbrauch von 1 ccm n/2oo $Na_2S_2O_3$ entspricht einem Gehalt von 0,174 mg Glukose in 0,1 ccm Blut. Daher ergibt der tatsächliche Verbrauch an $Na_2S_2O_3$ (Differenz zwischen Blut- und Blindversuch) multipliziert mit der Zahl 0,174 den Glukosegehalt in mg von 0,1 ccm Blut an.

4. Die elektrophoretische Trennung der Eiweißkörper im Blutserum nach Grassmann und Hannig (10).

Zur Ermittlung der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung der Serumproteine wurde neben verschiedenen anderen physiko-chemischen Untersuchungsmethoden vor allem die Elektrophorese auf Grund ihrer einfachen Handhabung angewandt. Das Prinzip dieses Verfahrens besteht in einer Trennung der Serumeiweißfraktionen hinsichtlich ihrer unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld. Sie ist von der Ladung, Größe und Form der Moleküle einer Fraktion abhängig. Während die feindispersen Albumine die größte Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld aufweisen, entspricht die Schnelligkeit der Wanderung bei den α-, β- und γ-Globulinen ihrem jeweils gröberen Dispersitätsgrad.

Die Elektrophorese wurde von Tiselius (28) entwickelt. Wieland (30) und Turba (29) erkannten die Möglichkeit einer Trennung von Proteingemischen in einem mit Pufferlösung getränkten Filtrierpapierstreifen, sowie die Sichtbarmachung der einzelnen Fraktionen durch Anfärben. Grassmann und Hannig (11) schufen für die Elektrophorese von Blutserum ein einfaches Gerät, das "Elphor-Gerät" (Fa.Dr.Bender & Dr.Hobein).

a. Die Aufspaltung der Serumproteine in der feuchten Kammer bei 110 V und 0,2 mA.

Es werden 0,01 ccm Schweineserum mittels einer Präzisionspipette an einem Ende des mit der Pufferlösung (Veronalnatrium-Natriumazetatlösung mit p_H = 8,6 und der Ionenstärke n = 0,1) getränkten Filtrierpapierstreifens (Fa. Schleicher & Schüll Nr.2043 A) strichförmig aufgetragen. Der Streifen wird möglichst rasch auf den aus der feuchten Kammer entnommenen Rahmen gelegt und zwar so, daß die Auftragstelle ca. 2-3 ccm von der Auflage entfernt liegt. Nach Einsetzen des Rahmens wird der Minuspol an der Seite der Elektrophoresekammer angeschlossen, an welcher das aufgetragene Serum liegt. Mit Hilfe der Pufferlösung wandern die Serumeiweißfraktionen zum positiven Pol. Nach einer Laufzeit von 12 Stunden wird der Papierstreifen bei 100°C im Trockenschrank getrocknet. Anschließend erfolgt die Sichtbarmachung der Eiweißkomponenten durch das Einlegen der Papierdiagramme für 10 Minuten in ein Färbebad (gesättigte Lösung des Farbstoffes Amidoschwarz 10 B nach Grassmann in Methanol und 10% Eisessig). Der Farbstoff besitzt eine hohe, dem Gehalt an Eiweißkörpern jeder Dispersität praktisch proportionale Affinität. Zur Entfernung des Farbstoffes aus den mit Eiweiß unbela-

denen Teilen des Papierstreifens legt man diesen wiederholt in Waschlösungen aus 9 Teilen Methanol und 1 Teil Eisessig.

b. Die Auswertung der Papierdiagramme nach G r a s s m a n n:

Der luftgetrocknete Papierstreifen wird mit einer Transparentöllösung (Mischung von Paraffinöl und α-Bromnaphthalin vom Brechungsindex D=1,51) bis zur völligen Durchfeuchtung getränkt, sodann blasenfrei zwischen 2 plane Glasplatten gelegt und in den Rahmen des Auswertegerätes eingepaßt. Nach Regulation der Nullmarkierung wird der Rahmen an einer spaltförmigen Lichtquelle millimeterweise vorbeigeschoben. Die Transparenzschwankungen im durchscheinenden Licht,bedingt durch die verschiedenartige Intensität der Anfärbung des Streifens, werden von einer Photozelle erfaßt. Diese zeigt auf einem Meßgerät verschieden starke Extinktionen an, welche auf Millimeterpapier aufgetragen werden. Die Verbindung der einzelnen Meßwerte ergibt einen für das jeweilige Serum spezifischen Kurvenverlauf. Nach Einzeichnung der sog. "Gaußschen Kurven", wobei der Gesamtkurvenzug des Diagramms in seine Einzelkomponenten zerlegt wird, erfolgt eine Flächenberechnung mit dem Planimeter. Aus den Flächenwerten lassen sich die Relativprozente der Eiweißfraktionsanteile berechnen.

5. Die morphologische Zusammensetzung des strömenden Blutes und die Bestimmung des Hb-Gehaltes.

Zur Untersuchung der zellulären Bestandteile des Blutes wurden folgende Verfahren angewandt:

a) Zählung der roten Blutkörperchen

b) Zählung der weißen Blutkörperchen

c) Differenzierung eines gefärbten Trockenausstrichs

d) Kolorimetrische Bestimmung des Hämoglobins nach Sahli. Das hierzu benötigte Frischblut der Versuchstiere wurde durch Punktion mittels einer Lanzette der Ohrvene entnommen. Die Auszählung der roten und weißen Blutkörperchen sowie technische Einzelheiten wurden in der üblichen Weise durchgeführt. Es kann deshalb von einer eingehenden Beschreibung der Methoden abgesehen werden. Erwähnenswert ist die an unserem Institut erfolgte Verwendung der "Türkschen" Lösung nach W i r t h (32). Diese hat gegenüber der gebräuchlichen Verdünnungsflüssigkeit (1% Eisessig) zur Auszählung der weißen Blutkörperchen den Vorteil einer Blaufärbung der Leukozytenkerne durch den Farbstoff "Gentianaviolett". Somit war die Möglichkeit gegeben, sich einen vorläufigen Überblick über den prozentualen Anteil der einzelnen Leukozytentypen zu schaffen.

Ebenso wurde zur Differenzierung des zellulären Blutbildes die von W i r t h (32) empfohlene Methode des Ausstriches mit der Kante (Schmalseite eines spitz zugeschliffenen Objektträgers), sowie hierfür die panoptische Färbung nach Pappenheim angewandt.

6. Bestimmung der Phenole nach M a r e n z i (18).

Unter verschiedenen Verfahren ist diese Methodik auf Grund ihrer einfachen Durchführung und hinreichend genauen Ergebnisse ausgewählt worden.

Das Prinzip beruht auf einer Kupplung freier Phenole mit diazotierten aromatischen Aminen zu einem orangefarbigen Azo-Farbstoff, welcher kolorimetrisch auswertbar ist. Da die im Harn vorhandenen Phenole größtenteils in gebundener Form vorliegen, müssen diese durch Hydrolyse freigemacht werden. Die Farbmessungen wurden im "Hellige - Kolorimeter" durchgeführt.

Bei der Wahl dieser Methode ist uns bewußt, daß diese Bestimmung nicht für Phenole allein spezifisch ist, sondern daß ebenso auch Chlorphenole und Kresol sowie Brenzkatechin und Indol miterfaßt werden, jedoch nicht gesondert abgetrennt werden sollten.

Zur Herstellung der Eichkurve wurde zunächst eine Lösung angesetzt, von der 10 ccm 0,1 mg Phenol enthalten. Je 7,5, 5 und 2,5 ccm werden von der Eichlösung genommen, ad 100 ccm mit Aqua dest. aufgefüllt und mit jeder dieser Verdünnungen eine Vergleichsmessung in der Planküvette durchgeführt. Die Einstellung erfolgt gegen die Eichlösung in der Keilküvette. Eine Verschiebung des Keiltrogs bis zur Farbgleichheit zeigt die prozentuale Durchlässigkeit an. Diese wird in einem Koordinatenkreuz auf der Ordinate gegen die jeweilige Konzentration auf der Abszisse aufgetragen. An den Extinktionen ist dann der zugehörige Phenolgehalt in mg ablesbar.

Zur Bestimmung der primär freien Phenole werden 10 ccm Urinverdünnung (2 ccm Harn + 98 ccm H_2O) mit 1 ccm Gummi arabicum, 1 ccm 50% Na-Azetat und 1 ccm diazotiertem p-Nitroanilin versetzt. Nach einer Minute werden 2 ccm einer 20% Sodalösung zugegeben. Es entwickelt sich eine orangerote Farbe, welche nach ca. 4 Minuten ihr Maximum erreicht und sodann kolorimetrisch bestimmt werden kann.

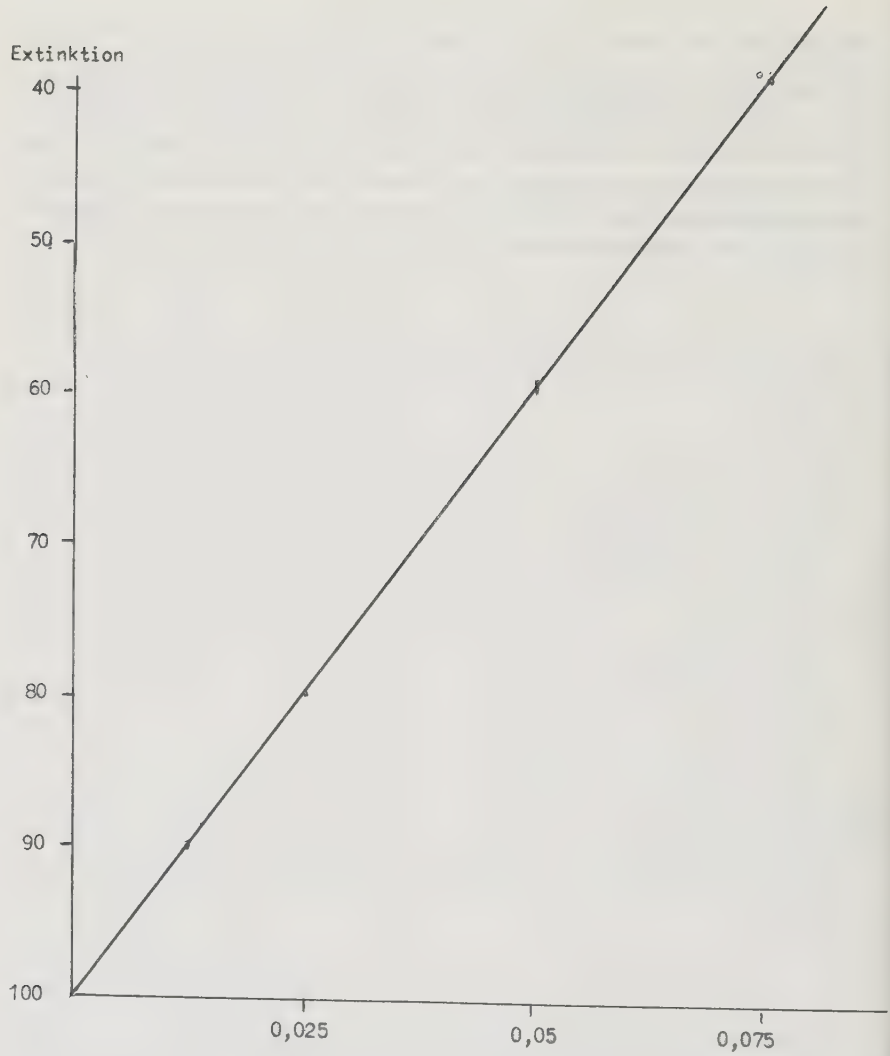
Das zuletzt erwähnte Reagenz wird auf folgende Weise hergestellt:

1.5 gr p-Nitroanilin werden in 40 ccm konz.HCl und 10 ccm H_2O gelöst. Anschließend wird die Lösung mit Aqua dest. ad 250 ccm aufgefüllt. Kurz vor Gebrauch diazotiert man 25 ccm dieser Lösung mit 0,75 ccm 10% Na-Nitrit.

Die Verdünnung der Standardphenollösung wird in einer 2.Probe dem gleichen Prozeß unterworfen. Nach Füllung der Planküvette mit der Versuchslösung, der Keilküvette mit der Vergleichslösung, erfolgt die Einstellung bis zur Farbgleichheit. Die abgelesene prozentuale Durchlässigkeit läßt mit Hilfe

der Eichkurve den Gehalt an freien Phenolen in mg errechnen.

Die Bestimmung der Gesamtphenole macht zunächst eine HCl-Hydrolyse notwendig, um die Phenylschwefel- bzw. -glukuronsäure zu spalten. Man versetzt 10 ccm Urinverdünnung mit 0,05 ccm konz.HCl und stellt das Gefäß für 15 Minuten in ein kochendes Wasserbad. Anschließend erfolgt rasche Abkühlung. Nach der Neutralisation mit 33%iger NaOH führt man die Reaktion wie bei den primär freien Phenolen durch.



E i c h k u r v e zur Phenolbestimmung im "Hellige-Kolorimeter" gegen 0,1 mg% Phenollösung gemessen

7. Die Belastung des Organismus durch künstliche Reizsetzung.

Um die Reizbeantwortung bei Schweinen zu messen, war es notwendig, die zu Versuch stehenden Tiere zu belasten. Hierzu diente uns das Präparat "Pyrifer", das aus fiebererregenden Eiweißkörpern apathogener Bakterienstämme der Coligruppe zusammengesetzt ist. Bei den gesunden Tieren Nr.I - V sowie den Schweinen A - C erfolgte die i.v.Applikation in Dosen zwischen 3500 und 12000 E. Da man nach den ersten Versuchen einer Reizbelastung noch kein Maß für die Dosierung des zu verabfolgenden Fiebermittels kannte, richteten wir uns nach der jeweilig veränderten Rektaltemperatur.

Vielfach wurde nach Injektionen kleinerer Pyrifer-Dosen keine nennenswerte Steigerung der Körpertemperatur beobachtet. Trotzdem zeigten die Blutzuckerwerte und die morphologische Blutzusammensetzung die für eine Reizbeantwortung typischen Reaktionen. Dies ist ein Beweis dafür, daß auch bei undeutlicher Erhöhung der Körpertemperatur Antwortreaktionen seitens des Organismus stattfinden. Die in dieser Arbeit ausgewerteten Versuche wurden nur bei solchen Pyrifer-Dosierungen vorgenommen, die deutliche Veränderungen auch in der Körpertemperatur zeigten. Hierdurch ist die mengenmäßig unterschiedliche Anwendung von "Pyrifer" zu erklären.

8. Der Redoxontest.

Weitere Versuche zur Erforschung der Reizbeantwortung wurden bei den Tieren D und E angestellt. Diese entwicklungsgestörten Schweine erhielten an je 2 aufeinanderfolgenden Tagen je 2 bzw. 4 g reines Vitamin C in im. oder sbk. Form verabreicht. Die i.v.Applikation wurde vermieden, da durch das hierbei auftretende schnelle Anfluten von Vitamin C die Nierenschwelle zu rasch überschritten wird.

V. E r g e b n i s s e.

1. Bestimmung der Schilddrüsenaktivität.

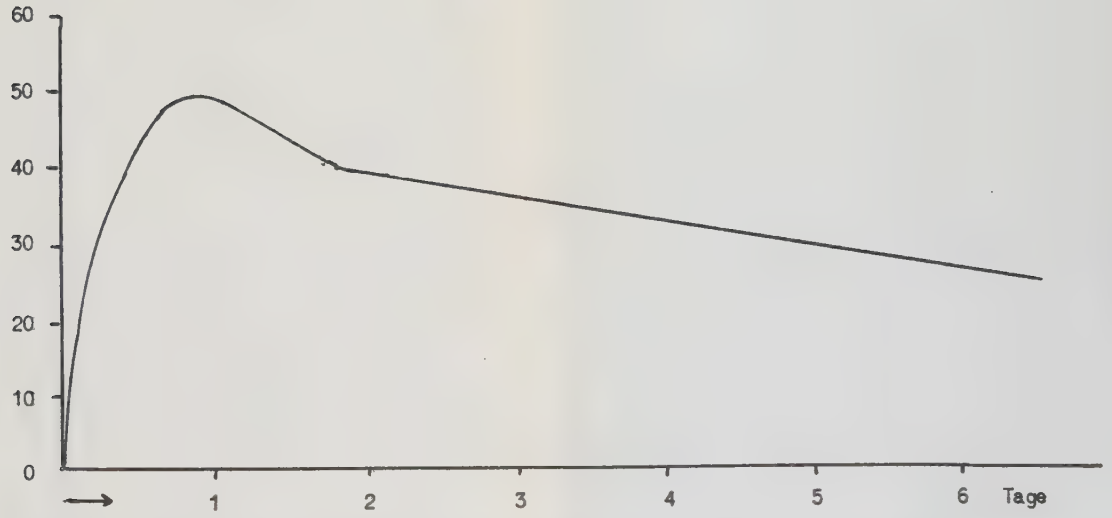
Die durchschnittliche Radiojodaufnahme der Schilddrüse bei den normal entwickelten Tieren I-V, die zusammen mit S c h m i t t (21) bestimmt wurde, ist aus der Abb.1 ersichtlich. Die Schilddrüse vermag bei diesen Schweinen in diesem Alter bis zu 50% des radioaktiven Jods zu speichern. Die am 2.Tage nach der Injektion vorgenommenen Messungen ergeben ein langsames Abfluten, welches noch nach dem 6.Tag andauert. Die entsprechenden graphischen Darstellungen der übrigen Versuchstiere A-E finden sich in der Abb. 2. Im Vergleich zu den Kurvenbildern der klinisch als gesund zu bezeichnenden Tiere I-V weisen die Schweine A und C eine normale Speicherfähigkeit der Schilddrüse von 55 bzw. 47% auf. Dagegen liegt die Maximalanflutung bei Tier B und D um 35-37%, während das kachektische Schwein E erst am 3.Tage den Höhepunkt der Radiojodaufnahme in der Schilddrüse erreicht und dabei nur 15,5% der injizierten Dosis speichert.

Nach der maximalen Anflutung von J^{131} in der Schilddrüse ist bei den Tieren I-V sowie A und C im weiteren Kurvenverlauf ein charakteristischer Knick erkennbar, bevor es zu einer mehr oder weniger gradlinigen Abflutung kommt. Demgegenüber zeigen die Kurvenbilder von Schwein B und D nach Erreichen der maximalen Speicherfähigkeit von Radiojod am 1.Tag ein sofortiges gleichmässiges langsames Abfluten an. In den Aufzeichnungen des kümmernden Schweines E wird ein langsamer Aufstieg mit Erreichen des Kurvenhöhepunktes am 3.Tag und ein entsprechend langsamer Abstieg deutlich.

Es läßt sich im zweiten Kurventeil bei den gesunden Tieren, halb logarithmisch dargestellt, eine exponentielle Funktion erkennen, welche bei Bedarf zur Auswertung der biologischen Halbwertszeit des Jodstoffwechsels in der Schilddrüse herangezogen werden kann. Der erwähnte Knick, wie auch gelegentlich zu beobachtende weitere Zacken in der Kurvendarstellung lassen sich wie folgt erklären.

Nach einem Maximum der Anflutung von Radiojod in der Schilddrüse ist die Abnahme der Radioaktivität ein Maß für die Geschwindigkeit des Übertritts von Thyroxin in die Blutbahn. Bei jugendlichen Individuen findet sich gegenüber erwachsenen Tieren bekanntermaßen eine erhöhte Schilddrüsenfunktion. Dies hat eine entsprechend raschere Abgabe von Thyroxin zur Folge. Die durch den Abbau der Schilddrüsenhormone wiederum freigewordenen Radiojodmengen können nunmehr zeitlich vor der Elimination durch den Darm oder die Niere wieder von

Abb. 1



Tier Nr. I - V - normale Schweine mit einheitlicher Kost. Durchschnittliche Radiojodaufnahme durch die Schilddrüse. (nach S c h m i t t 21)

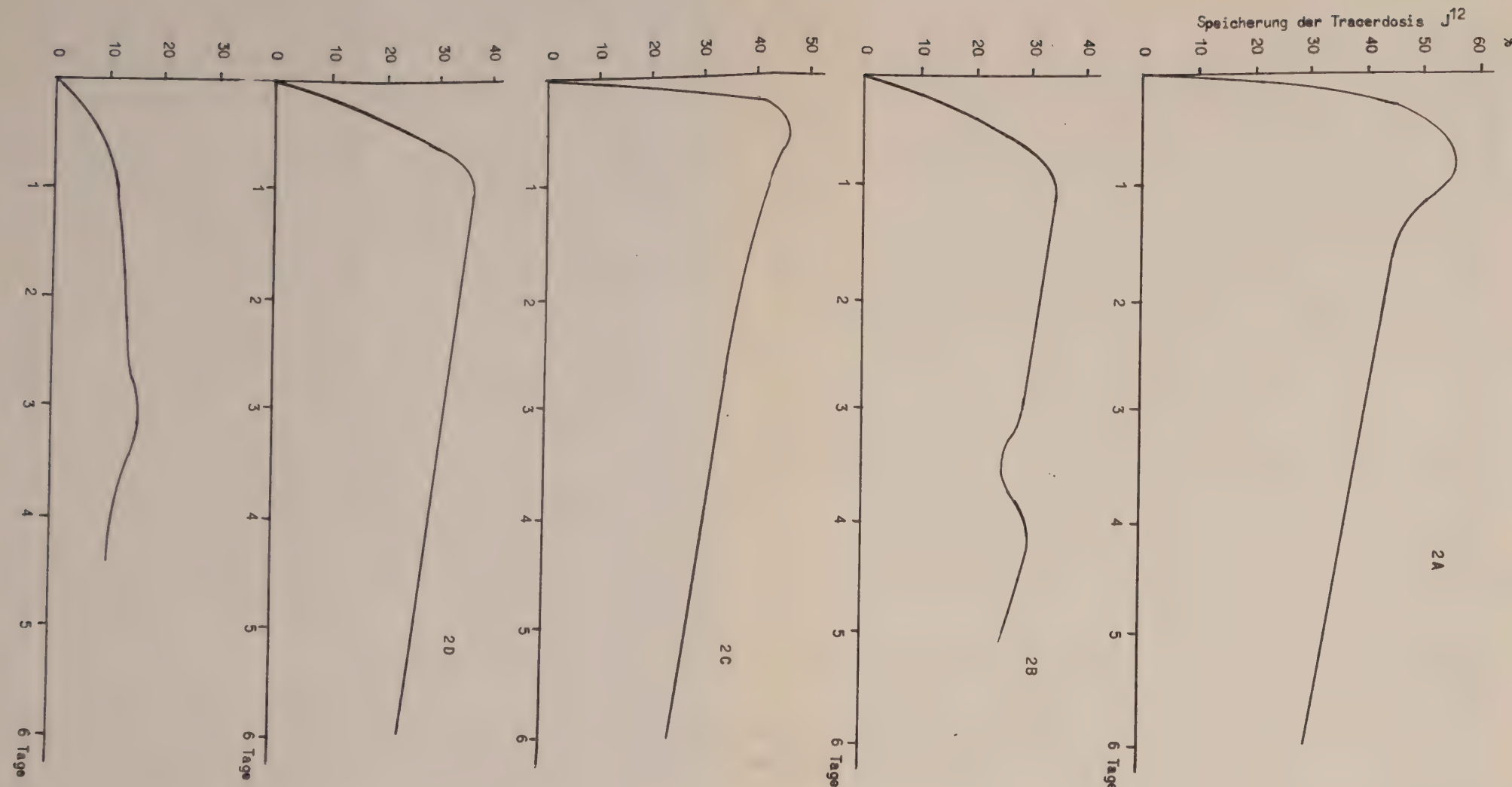


Abb. 2 Durchschnittliche Aufnahme von radioaktivem Jod durch die Schilddrüse entwicklungsgestörter Schweine

der Schilddrüse aufgenommen werden. Der Kurvenverlauf an der Stelle nach dem Kulminationspunkt stellt demnach eine Resultierende dar zwischen der Emission radioaktiven Thyroxins einerseits und der erneuten Jodaufnahme durch die Schilddrüse andererseits.

2. Bestimmung der Nebennierenrindenfunktion.

Die Funktionstüchtigkeit der Nebennierenrinde (NNR) von den uns zur Verfügung stehenden Schweinen wurde durch den quantitativen Nachweis der 17-KS im Harn ermittelt. In den Abb. 3 und 4 ist zunächst der in mehreren Analysen festgestellte durchschnittliche Normalwert ersichtlich. Ferner sind die Veränderungen der Ausgangswerte nach Belastung des Organismus mit dem Fiebermittel "Pyrifer" (Abb.3) bzw. mit l-Ascorbinsäure (Abb.4) kurvenmässig erfaßt. Der Index der im Kapitel "Versuchstiere" gewählten Bezeichnungen unserer Schweine entspricht diesen wie bei allen weiteren Abbildungen. Die Abszisse des Koordinatensystems ist derart eingeteilt, daß "O" gleich die durchschnittliche normale Ausscheidung an 17-KS, ferner den Zeitpunkt der Injektion von "Pyrifer" bzw. "Vitamin C" darstellt. Die aufgetragene Zeit bezieht sich auf die nach der Belastung untersuchten Harnproben. Die Ordinate gibt die jeweilige Ausscheidung von 17-KS in mg/Tg. an, da die tagesrhythmischen Schwankungen aller Stoffwechselfunktionen sowie die unterschiedlich abgesetzten Harnmengen den Bezug der Werte auf einen größeren Zeitraum nötig machen. Bemerkenswert ist die nach Belastung meist unter der Norm liegende Tagesharnmenge, welche wohl dem Einfluß der Reizbeantwortung zuzuordnen ist. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zum Menschen, welcher unter Einwirkung von Fieber größere Harnmengen absetzen kann.

Die durchschnittlichen Ausgangswerte der normal entwickelten Schweine I-V liegen zwischen 3,2 und 4,2 mg/Tg. (Durchschnitt 3,9 mg/Tg.). Während das trotz der Phenoleinwirkung normal gewachsene Schwein A eine vor Versuchsbeginn ermittelte Ausscheidung von 6 mg/Tg. aufweist, ist diese bei den wachstumsgestörten Wurfgeschwistern B und C mit je 2,4 und 3,3 mg/Tg. deutlich herabgesetzt. Das ohne äussere Ursache kümmernde Schwein D zeigt eine im Vergleich zu den Tieren der "Normalgruppe" nicht veränderte NNR-Aktivität mit durchschnittlich 4,2 mg/Tg. Im Gegensatz hierzu wird bei dem kachektischen Geschwistertier E eine abnorm niedrige 17-KS-Ausscheidung von nur 1,3 mg/Tg. deutlich.

Die genannten Werte geben Aufschluß über den Funktionszustand der NNR vor der künstlichen Belastung. Zur Feststellung der Adaptationsfähigkeit des Hypophysen-Adrenalsystems wurden die Schweine einer Reizbelastung ausgesetzt, d.h., der Organismus dieser Tiere wurde durch "Stressoren" in Form von "Pyrifer" und "Vitamin C" belastet.

Die graphischen Darstellungen zeigen bei den Schweinen Nr.I, II, III, V sowie bei A und C ca. 24 Stunden nach der Reizsetzung ein Ausscheidungsmaximum an 17-KS an. Dieses wird bei den Tieren Nr.IV und B erst nach ca. 48 Stunden erreicht und läßt somit auf ein langsameres Reaktionsvermögen schließen. Eine Normalisierung der infolge der Reizeinwirkung erhöhten 17-KS-Ausscheidung im Harn findet meist nach ca. 72 Stunden statt.

Die Wirkung von l-Ascorbinsäure auf den Organismus ist an 2 Tieren untersucht worden. Wie aus Abb.4 ersichtlich ist, zeigt sich nach der 1.Injektion (Schwein D = 2,0g sbk.- Schwein E = 4,0g sbk.) bei den beiden Tieren D und E ein mehr oder weniger deutliches Absinken der 17-KS-Werte, wobei nach ca. 24 Stunden ein Minimum an Ausscheidung erreicht wird. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte die 2.Injektion (Tier D = 2,0g im., Tier E = 4,0g im.). Nachfolgende Harnuntersuchungen ergaben eine allmähliche Erhöhung der 17-KS-Ausscheidung, wobei nur das kachektische Tier E nach 48 Stunden die Norm wieder erreicht hat.

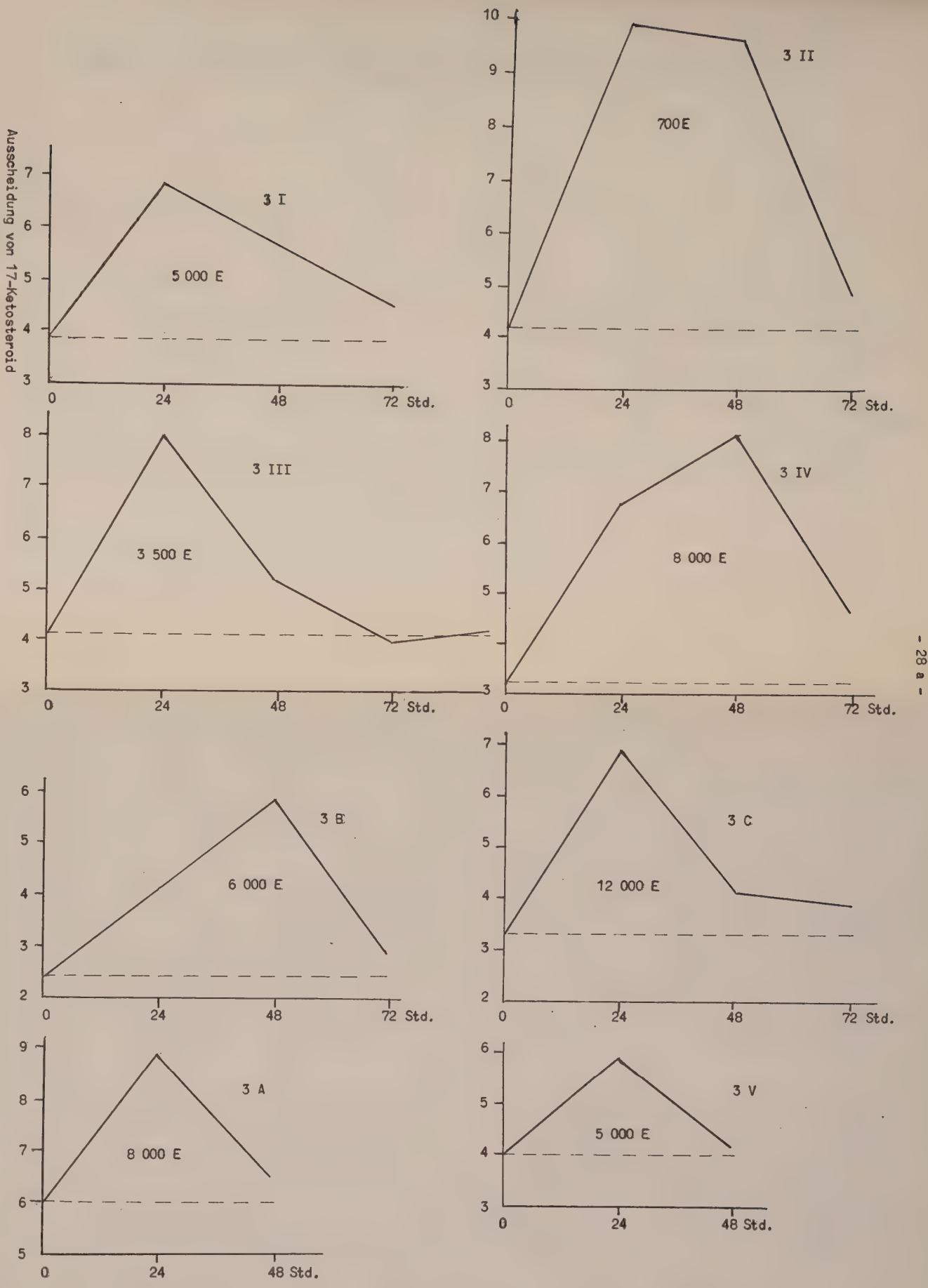
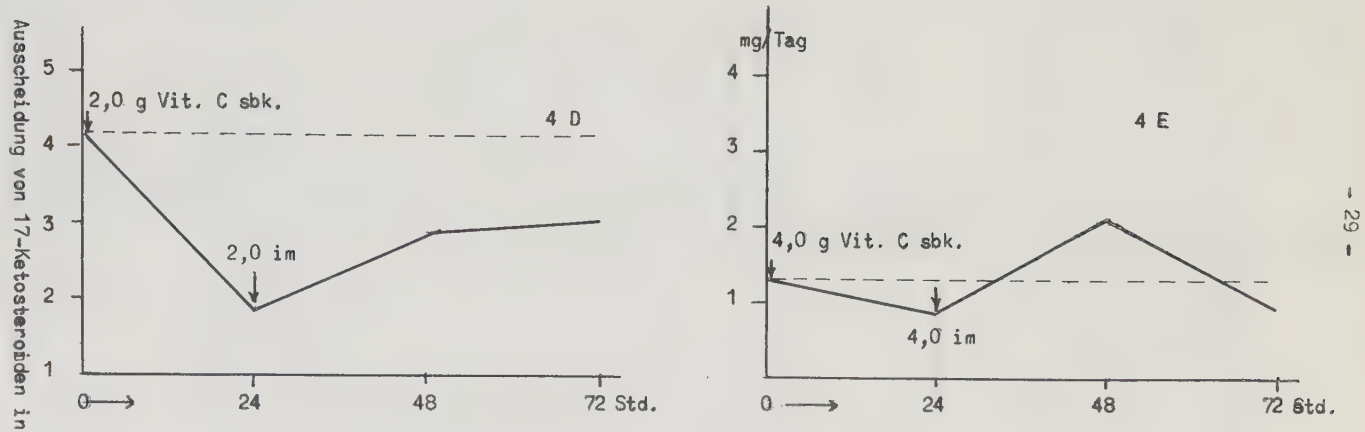


Abb. 3 Die Veränderung der 17-KS-Ausscheidung nach der Belastung mit "Pyrifer" bei gesunden und entwicklungsgestörten Schweinen. Die gestrichelte Linie entspricht der durchschnittlichen normalen 17-KS-Ausscheidung der Versuchstiere.

Abb. 4 Die Reizbewertung von zwei ohne äußere Ursache kümmernden Schweinen nach Injektion von l-Ascorbinsäure



Die gestrichelte Linie entspricht der durchschnittlichen 17-KS-Ausscheidung, welche vor Versuchsbeginn ermittelt wurde.

3. Das Verhalten des Blutzuckerspiegels.

Die Veränderungen des Blutzuckerspiegels bei künstlicher Reizung des Organismus sind in Abb. 5 zum Ausdruck gebracht. Die Ausgangsdaten sind Normalwerte und wurden an Hand mehrerer Vorversuche, d.h., mindestens an 3 der Belastung vorausgehenden, aufeinanderfolgenden Tagen festgelegt. Die auf der Abszisse des Koordinatensystems angegebene Zeiteinteilung entspricht den markantesten Punkten im Fieberverlauf nach künstlicher Reizung.

0 = Ausgangs-(Durchschnitts-)wert.

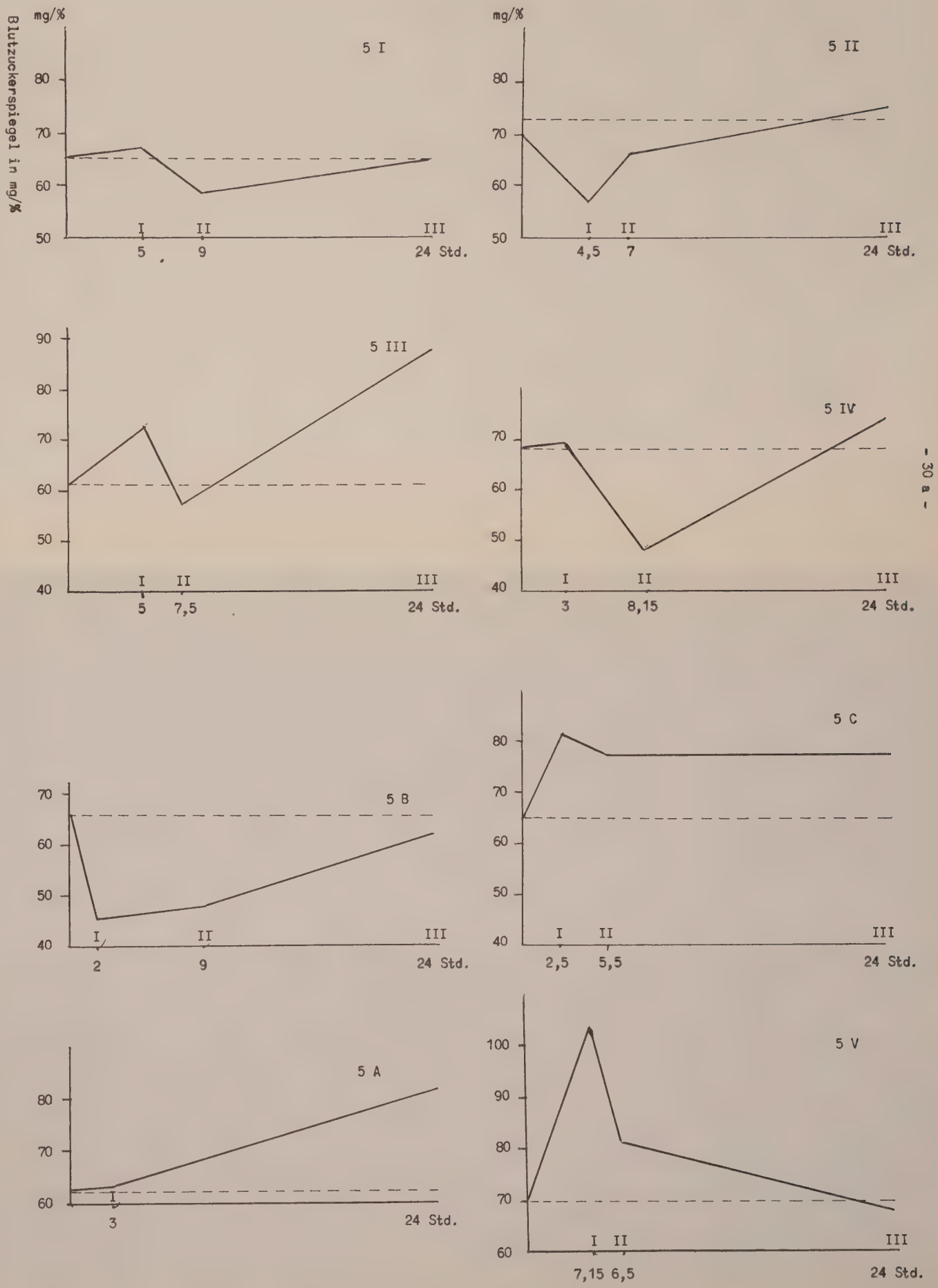
I = Kulminationspunkt des Fiebers.

II = Rückkehr des Fiebers zur normalen Körpertemperatur.

III = Beurteilung 24 Stunden nach der Belastung.

Die gefundenen normalen Durchschnittswerte liegen in der Größenordnung zwischen 60 und 70 mg% (im Mittel 66 mg%). Bei den meisten Versuchstieren steigt der Blutzuckerspiegel nach der vorgenommenen Belastung an. Die höchsten Werte wurden unmittelbar nach Erreichen des Kulminationspunktes der Fieberkurve ermittelt. Nach dem Abklingen der Fieberreaktion, also etwa 7-9 Stunden nach der Injektion, ergaben die weiteren Messungen eine beträchtliche Abnahme der Blutzuckerwerte. Sie kommen zum Teil sogar bei Tier Nr.I, III und IV noch unter den Durchschnittswert zu liegen. Bei Tier Nr.V und bei Schwein C liegen sie jedoch noch über der Norm. Die Blutzuckeranalysen ergaben 24 Stunden nach der Belastung wieder ein annähernd normales Bild. Eine Ausnahme machen Schwein Nr.III und Tier C.Während ersteres einen stark erhöhten Blutzuckerspiegel aufzuweisen hat, bleibt dieser bei dem Schwein C nach 24 Stunden auf dem Wert bestehen, welcher bereits nach dem Abklingen des Fiebers gemessen wurde. Ein ganz anderes Bild ergeben die graphischen Aufzeichnungen bei Schwein Nr.II und dem "Phenolschwein" B (Abb. 5). Hier beantwortet der Organismus die künstliche Reizeinwirkung zunächst mit einer Abnahme der Blutzuckerwerte. Der Blutzuckerspiegel verhält sich hier dem Fieberanstieg gegenüber umgekehrt proportional. Die Messungen nach Erreichen der höchsten Temperaturstufe brachten die jeweils niedrigsten Blutzuckerwerte.

Abb. 5 Die Veränderung der Blutzuckerkonzentration nach der Belastung mit "Pyrifer" bei gesunden und entwicklungsgestörten Schweinen. Die gestrichelte Linie entspricht jeweils dem durchschnittlichen normalen Blutzuckerspiegel.



4. Die Änderung der Zusammensetzung der Serumproteine.

Die bei Belastung des Organismus auftretenden Veränderungen der Eiweißfraktionen im Blutserum ermöglichen eine Beurteilung der Adaptationsfähigkeit der NNR im weiteren Sinn. Graphische Aufzeichnungen hierüber liegen in der Abb. 6 vor. Die Einteilungsweise der Abszisse und im Koordinatensystem ist die wie in der Abb. 5. Der "0" Wert gibt auch hier wieder das Durchschnittsergebnis von mehreren elektrophoretischen Untersuchungen vor Versuchsbeginn an. Auf der Ordinate sind die relativen Eiweißprozente aufgetragen. Im übrigen findet sich in Tabelle 1 eine Zusammenstellung der Werte.

Der durchschnittliche Normalwert der Albumine bei den von mir untersuchten Tieren schwankt zwischen 32 und 41%. Die Ausgangswerte der α-Globuline bewegen sich zwischen 16 und 26%. Die β-Globuline erreichen Durchschnittswerte von 15 - 18%. Der prozentuale Anteil an γ-Globulinen variiert von 19 - 26%. Nur das Tier Nr.I läßt mit 36% einen sehr hohen Bestand an γ-Globulinen erkennen. Demgegenüber stehen die bei diesem Schwein festgestellten stark verminderten Albumine (30%).

Nach der Reizbelastung verschiebt sich der Anteil der einzelnen Serumproteine nur unwesentlich und kommt nicht über die Größenordnung der normalen Schwankungen hinaus.

Tabelle 1.

Das Verhalten der Serumeiweißfraktionen bei den einzelnen Versuchstieren unter Reizeinwirkung.

Tier Nr.	Zeit	Alb.i.%	Globuline i.%		
			α	β	γ
I	0	29,8	16,3	18	35,9
"	I	33,2	18,85	15,85	32,1
"	II	28,2	19,9	12,9	39
"	III	30,8	19,2	19,5	30,5
II	0	37,6	18,4	18,6	25,3
"	I	38,4	21,5	17,5	22,6
"	II	38,2	18,6	17,7	25,5
"	III	37,5	20	15,9	26,6
III	0	41,5	21	15,6	21,9
"	I	41,7	21,2	14,7	22,4
"	II	41,7	20,3	16,2	21,8
"	III	40,2	20,7	13,7	25,4
IV	0	41,7	23,5	15,8	19,1
"	I	35,9	27,6	16,5	20
"	II	39,4	26,3	13	21,3
"	III	36,5	29,4	13,1	21
V	0	40,8	23,6	15,2	21,4
"	I	31,1	25,2	17,8	25,9
"	II	32,4	23,6	16,2	27,8
"	III	34,5	25,4	13,9	26,2
A	0	37,4	25,4	15,5	21,7
"	I+II	-	-	-	-
"	III	34,1	22,3	20,3	23,3
B	0	35,1	25,8	15,7	23,3
"	I	32,1	26,8	17,2	23,9
"	II	31	26,4	18,9	23,7
"	III	34,1	26,7	13,5	25,7
C	0	32,3	26,1	15,4	26,1
"	I	35,5	25,8	15,1	23,6
"	II	26,1	32,6	17,5	23,8
"	III	33	24,3	16,9	25,8

5. Veränderungen in der morphologischen Zusammensetzung des strömenden Blutbildes.

Nach dem Schrifttum stellen quantitative und prozentuale Verschiebungen im zellulären Blutbild wohl das empfindlichste Maß der Reizbeantwortung eines Organismus dar. Während in Abb. 7 die quantitativen Veränderungen der Erythrozyten, des Hb-Gehaltes und der Gesamtleukozyten dargestellt sind, zeigen die Abb. 8 und 9 die qualitative Veränderung des weißen Blutbildes nach Einwirkung von "Pyrifer". Da wir bei Ermittlung der durchschnittlichen morphologischen Blutzusammensetzung unserer Versuchstiere durch wiederholte Blutentnahmen vor Versuchsbeginn bereits eine Belastung des Organismus feststellen konnten, beschränkten wir uns bezüglich der Blutuntersuchungen während des Versuchs auf die bei Bestimmung des Blutzuckers angegebene Zeiteinteilung.

Erwähnenswert ist die durch den Reiz einer wiederholten Blutentnahme auftretende, allgemeine Erhöhung der Gesamtleukozyten mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Reizleukozytose und Eosinophilie. Die Veränderungen in der Zahl der im strömenden Blut vorhandenen Erythrozyten sind hierbei geringfügig. Die auf künstliche Reizsetzung erfolgenden Veränderungen im weißen und roten Blutbild entsprechen im wesentlichen dem im Kapitel "Schrifttum" beschriebenen Reaktionsverlauf. Das Verhalten des zellulären Blutbildes ist auch aus Tabelle 2 zu ersehen.

Die in Abb. 7, 8 und 9 zur Darstellung gebrachten Ergebnisse der Blutuntersuchungen nach einer Reizung und seiner Beantwortung durch den Organismus lassen bei der Mehrzahl der uns zur Verfügung stehenden Tiere neutrophile Reizleukozytosen erkennen. Diese erreichen bei Überschreiten des Fieberhöhepunktes ihr Maximum. Eine Ausnahme machen Schwein Nr.IV, sowie das "Phenolschwein" B, welche erst nach Abklingen des Fiebers den höchsten Prozentsatz an gekerbt neutrophilen Leukozyten erkennen lassen (Abb. 8). Bei den Tieren Nr.II, IV und V sowie bei A und C ist die Vermehrung der stabkernig neutrophilen Leukozyten in der Gegenschockphase gut ausgeprägt. Das im Schrifttum angegebene hierzu spiegelbildliche Verhalten der Lymphozyten in Form einer Lymphopenie ist in allen Fällen deutlich zu erkennen. Es handelt sich hier vor allem um eine prozentuale Verminderung der kleinen Lymphozyten. Eine durch die Schockwirkung bedingte Verminderung der eosinophilen Leukozyten, welche nach Erreichen des Fieberhöhepunktes den Anschein einer Eosinopenie erweckt, ist bei allen Versuchstieren offensichtlich (Abb. 9). Sie dauert bei dem Schwein B noch nach dem Absinken der Fieber-

kurve an. Weitere Blutuntersuchungen bezüglich des Verhaltens der eosinophilen Leukozyten ergaben bei den Schweinen I, II, II, V sowie bei A und B selbst nach 24 Stunden noch über der Norm liegende Werte.

Abb. 6 Die prozentuale Verschiebung der Serumeiweißfraktionen nach der Belastung mit "Pyrifer" bei gesunden und wachstumsgestörten Schweinen.

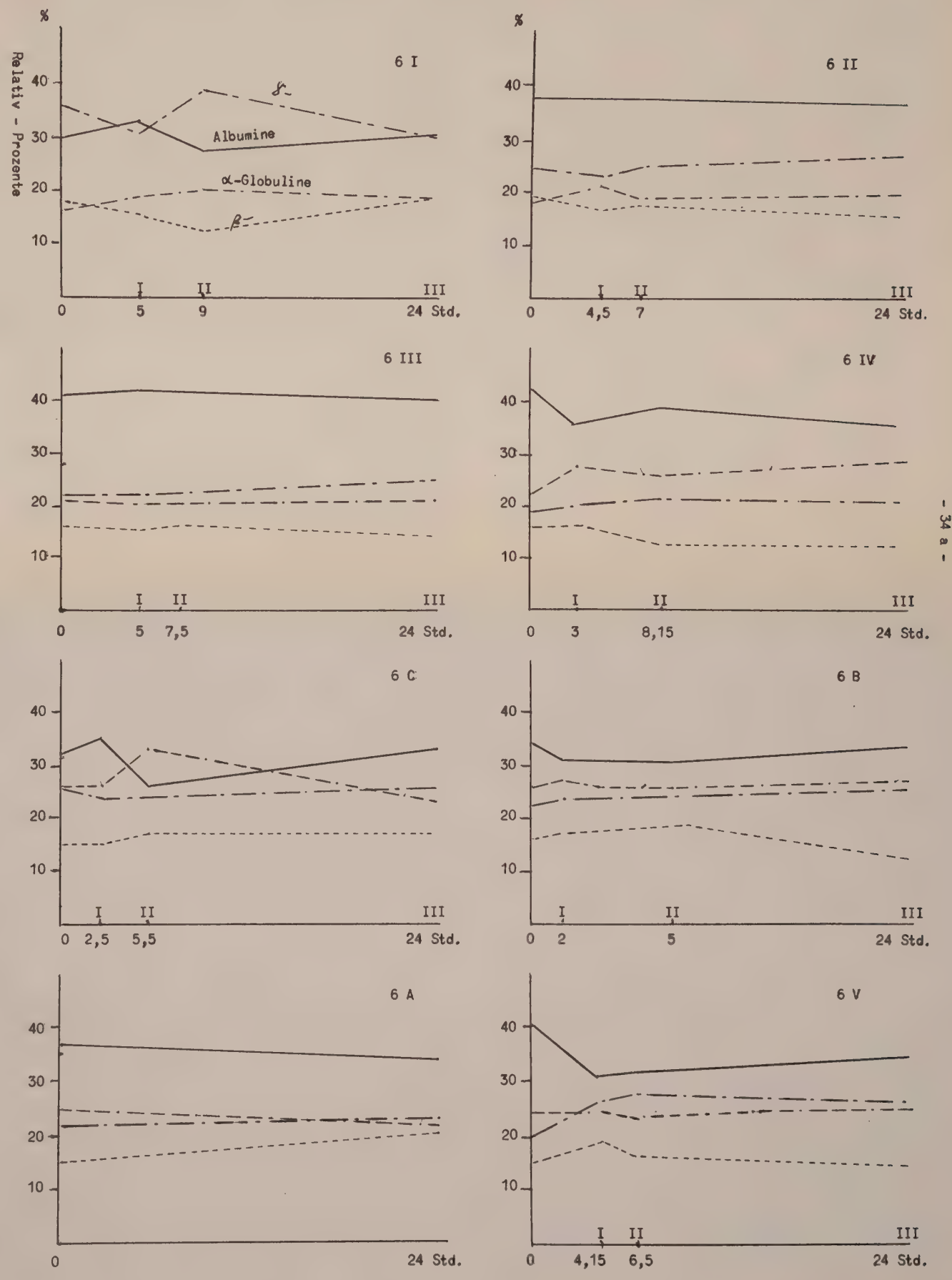


Abb. 7 Die Reizbeantwortung des zellulären Blutbildes sowie des Hämoglobins nach der Belastung mit "Pyrifer" bei gesunden und wachstumsgestörten Schweinen

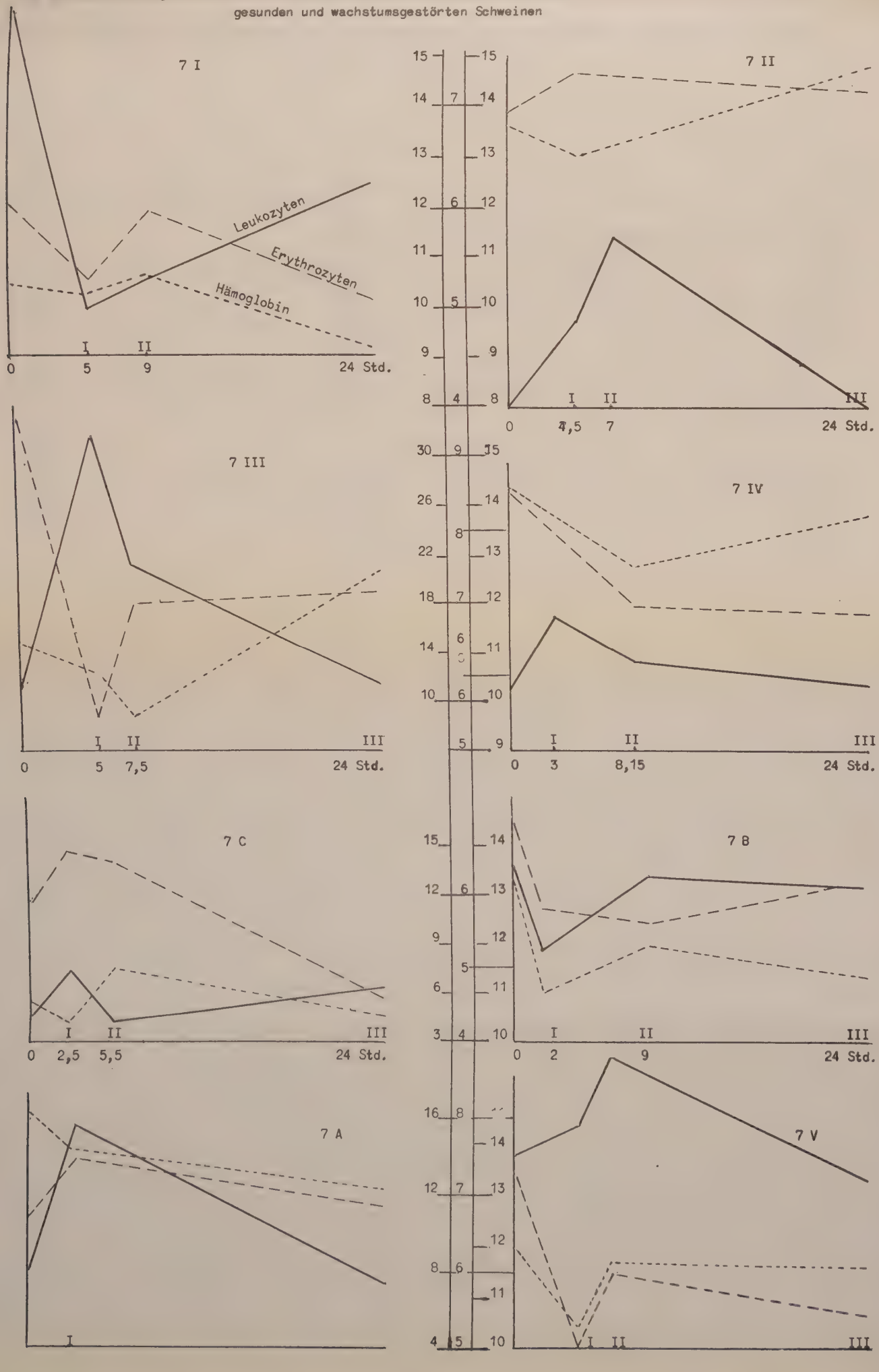
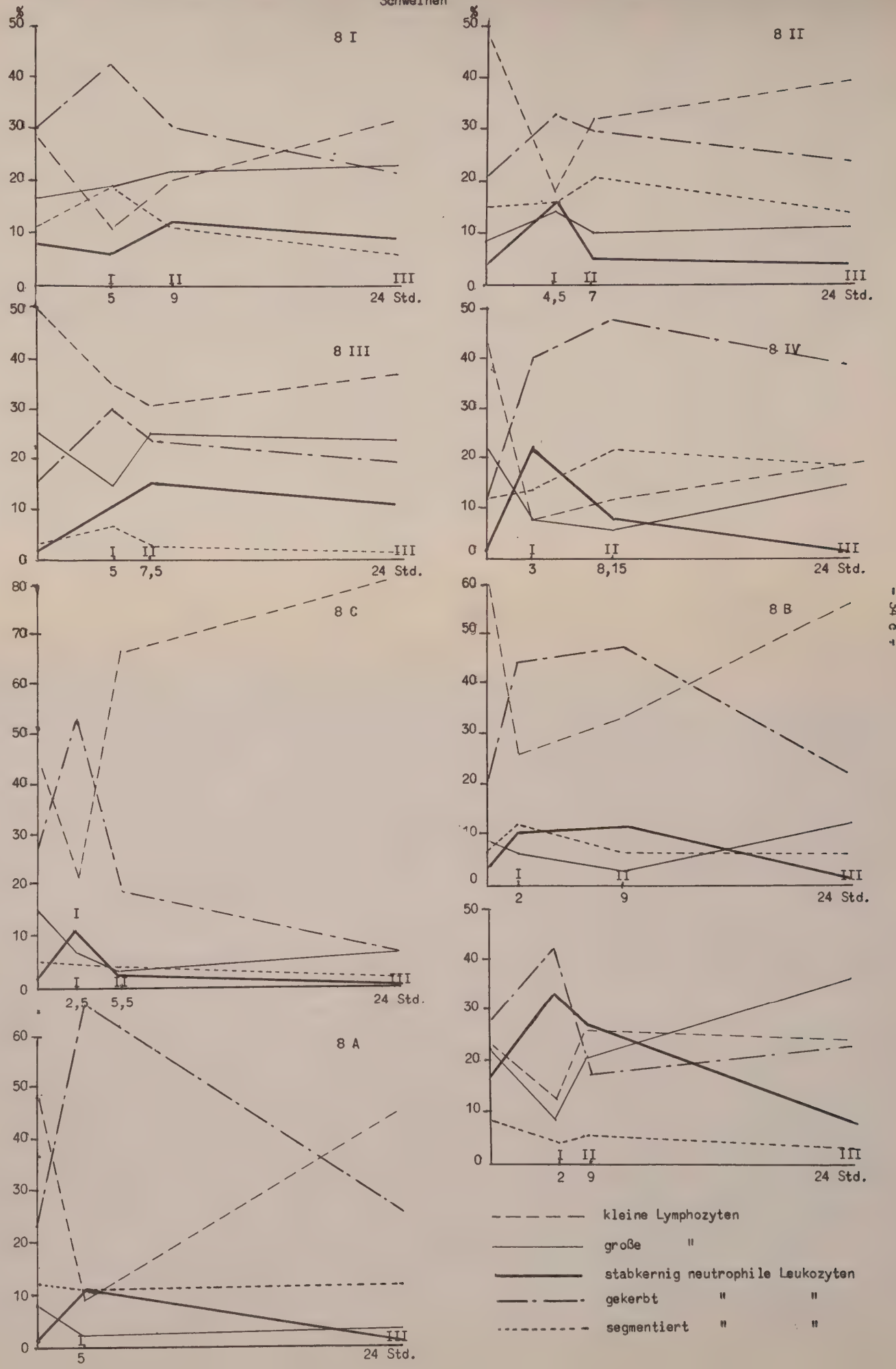


Abb. 8 Die Veränderung des weißen Blutbildes nach Belastung mit "Pyrifer" bei gesunden und entwicklungsgestörten Schweinen



- 34 c -

Abb. 9 Die prozentuale Veränderung der eosinophilen und basophilen Leukozyten sowie der Monozyten nach der Einwirkung von "Pyrifer" bei gesunden und wachstumsgestörten Schweinen.

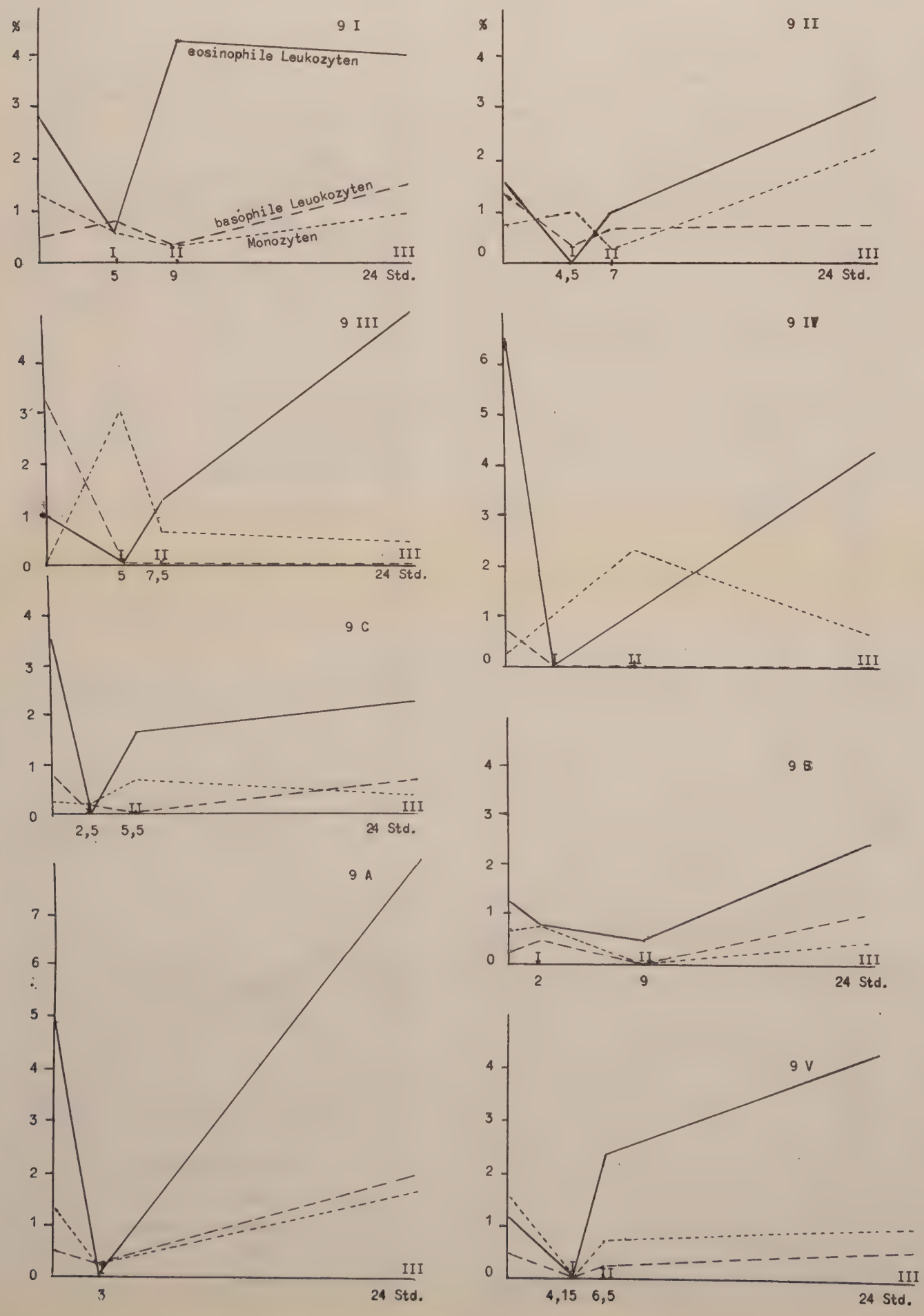


Tabelle 2.

Veränderungen des Blutbildes bei Belastung von Schweinen (Erläuterungen siehe Text).

Tier	Zeit	Anzahl d. Erythroz. in 1 cmm	Hb.i. mg%.	Anzahl d. Leukoz. In 1 cmm	Lympho-zyten	Mono-zyten	Granulozyten oesin.	baso.	neutr.
I	0	5.460.000	9,5	15078	45,7	1,3	2,8	0,5	49,7
"	I	4.830.000	9,3	8984	30	0,6	0,6	0,8	68
"	II	5.470.000	9,7	9609	41,7	0,3	4,3	0,3	53,4
"	III	4.590.000	8,2	11484	55	1	4	1,5	38,5
II	0	6.925.000	13,6	7791,7	56,45	0,7	1,53	1,42	39,9
"	I	7.360.000	13	9843,7	31,7	1	-	0,3	67
"	II	7.320.000	13,2	11406,2	42	0,25	1	0,75	56
"	III	7.160.000	14,8	8125	50,75	2,25	3,25	0,75	43
III	0	9.520.000	11,2	11718,7	74	-	1	4	21
"	I	5.520.000	10,6	31593,7	50	3	-	-	47
"	II	7.040.000	9,7	21171	56,3	0,7	1,3	-	41,7
"	III	7.100.000	12,7	11875	61,5	0,5	5	-	33
IV	0	8.493.000	14,4	10859,3	65	0,5	6,5	1,25	26,7
"	I	8.020.000	13,8	17187,5	16,75	0,75	-	-	82,5
"	II	7.040.000	12,8	13437,5	18,4	2,3	1	-	78,3
"	III	6.910.000	13,8	11406,2	34,4	0,7	4,3	-	60,6
V	0	7.290.000	12	14296	45,25	1,5	1,25	0,5	51,5
"	I	5.110.000	10,4	15781	20,5	-	-	-	79,5
"	II	5.960.000	11,8	19375	46,3	0,8	2,3	0,3	50,3
"	III	5.440.000	11,6	12968	50,25	1	4,25	0,5	34
A	0	6.753.333	14,6	8645,9	56	1,3	5	1	36,7
"	I	8.770.000	14,8	11875	28	-	1	-	71
"	II	7.480.000	13,9	15781,2	11,75	0,25	-	0,25	87,7
"	III	6.880.000	13,1	7500	49	1,7	7,4	2	39,9
B	0	7.077.000	13	14015,6	67	1	2	1	29
"	I	5.840.000	11	8906,2	32	0,75	0,75	0,5	66
"	II	5.690.000	12	13437,5	35,5	-	0,5	-	64
"	III	6.190.000	11,4	12656,2	67,75	0,5	2,5	1	28,2
C	0	5.930.000	10,8	4687,5	59	0,3	3,5	0,83	36,3
"	I	6.660.000	10,4	7500	30	0,3	-	0,2	69,5
"	II	6.410.000	11,5	4218,7	69,9	0,73	1,7	-	27,6
"	III	4.620.000	10,5	6406,2	87	0,4	2,3	0,7	9,6

6. Das Verhalten der Phenolkonzentration im Harn bei Tieren mit einer chronischen Phenolvergiftung.

Die Schweine mit der Bezeichnung A, B und C wuchsen in einem Stall mit teerhaltigen Bodenplatten auf. Die Luft in diesem Raum war mit leichten Phenoldämpfen durchmischt. Da Verdacht auf Vergiftung mit Phenol bestand, wurden aus diesem Schweinebestand 3 Tiere ausgewählt, die jeweils typische Vertreter dieses Tierbestandes darstellten. Ein Teil der Tiere entwickelte sich ungestört, andere zeigten leichte bis schwerere Wachstumshemmungen. Diese 3 Schweine wurden sofort nach dem Eintreffen in unserem Institut in einen Stoffwechselkäfig verbracht, so daß die Ausscheidung der Phenolkörper im Harn quantitativ bestimmt werden konnte. Hierbei ergab sich, daß das Tier A dieser Gruppe, welches in Bezug auf sein Gewicht und auf Grund seiner sonstigen äusseren Erscheinungen durchaus mit einem gesunden Tier zu vergleichen ist, vom ersten Tag an eine praktisch physiologische Ausscheidung von Phenolkörpern im Harn aufwies. Diese konnte bei den übrigen Tieren unseres eigenen Bestandes bei derselben Fütterung als normal angesehen werden. Die anderen beiden Tiere, welche offensichtlich unter der Einwirkung dieser chronischen Belastung ein mangelhaftes Wachstum aufwiesen, hatten demgegenüber eine wesentlich höhere Ausscheidung zu verzeichnen. Diese wurde entsprechend der Aufenthaltsdauer in einer normalen Atmosphäre allmählich reduziert, was sich in der langsam absinkenden Phenolausscheidung bemerkbar machte.

Tabelle 3.

Phenolausscheidung im Harn in mg%.

Schw.	A		B		C	
Tag	gesamte Phenole	freie Phenole	gesamte Phenole	freie Phenole	gesamte Phenole	freie Phenole
1.	28	15	60	30	67	21
3.	18	12,5	60	22	47	18
5.	27,5	16	57	29	70	15
7.	28	7,5	29	12,5	39	12,5

VI. Besprechung der Ergebnisse.

Wie in der Einleitung dargelegt, ist das Reaktionsverhalten höherer Lebewesen u.a. auf die Leistungsfähigkeit ihrer endokrinen Systeme zurückzuführen. Die Nebennierenrinde (NNR) ist offensichtlich primär an der Reizbeantwortung beteiligt, jedoch greifen auch andere endokrine Drüsen in diesen Mechanismus ein. Die Frage des Eingriffs, direkt oder sekundär über die Änderung der Funktion der NNR, ist noch ungeklärt.

Um die Verhaltungsweise des tierischen Organismus auf von aussen kommende Reize hin zu studieren, haben wir sowohl gesunde als auch solche Schweine einer Belastung ausgesetzt, die lediglich das so weit verbreitete Symptomenbild des "Kümmerns" zeigten. Nach den bisher üblichen diagnostischen Methoden in der Veterinärmedizin ließen letztere keine weiteren Anhaltspunkte für eine Erkrankung erkennen. Die Reizbelastungen wurden sowohl mit dem fiebererzeugenden Präparat "Pyrifer" als auch mit Vitamin C - Stößen durchgeführt.

Die zunächst vorgenommene Untersuchung der Schilddrüse auf ihren Funktionszustand vor der Reizbelastung ergab bei den klinisch gesunden Schweinen Nr.I - V sowie bei den "Phenolschweinen" A und C eine für das Alter der Tiere normale Schilddrüsentätigkeit. Bei dem Schwein B und dem ohne äussere Ursache entwicklungsgestörten Schwein D ist die Aktivität der Schilddrüse vermindert. Das kachektische Ferkel E zeigt in seiner Radiojodaufnahme eine ausgesprochene Hypothyreose.

Bei der Beurteilung der Art und des Umfanges der Reizbeantwortung ist es nicht unbedeutend, in welchem Funktionszustand sich die Schilddrüse vor der Reizeinwirkung befindet. So werden z.B. bei erhöhter Schilddrüsentätigkeit die hypothalamischen Kerngebiete sensibilisiert. Es kann so u.U. eine schnellere Alarmreaktion im Organismus ausgelöst werden. Allerdings ist die NNR bei erheblicher Hyperthyreose bzw. bei einer Schilddrüsenunterfunktion über den Umweg der basophilen Zellen des HVL an einer nachhaltigen Reizbeantwortung zu hindern. Sie wird also bei verändertem Schilddrüsenstatus anders reagieren müssen.

Nach der Einwirkung bestimmter Reize ließen sich bei unseren Versuchstieren an Hand verschiedener Kriterien charakteristische Veränderungen in der Stoffwechselsteuerung feststellen. Diese entsprachen jeweils dem reaktionären Verhalten des tierischen Organismus, d.h., der Schnelligkeit und Intensität der Reizbeantwortung durch das inkretorische System.

In einer früheren Arbeit liegen an Hand einer Vielzahl gesunder Schweine dieses Alters mittlere Ausscheidungswerte an 17-KS von 3,9 mg/Tg. mit einer mittleren Abweichung vom Mittelwert von durchschnittlich ± 4,5% vor (21). In Anlehnung daran erfolgte zunächst eine Bestimmung der gesamten neutralen 17-KS im 24-Stunden-Harn im Zustand der Ruhe. Die klinisch gesunden Schweine verhalten sich mit Ausnahme des Tieres Nr.IV mit einer Ketosteroidausscheidung von 3,2 mg/Tg. in der genannten Größenordnung. Diese Ergebnisse geben uns einen Einblick in den augenblicklichen Funktionszustand der NNR.

Wenn jedoch Reaktionsleistungen studiert werden sollen, muß die biologische Regel beachtet werden, daß weniger ein Zustand als solcher, als die Geschwindigkeit einer Zustandsänderung für die Beurteilung einer Anpassungsleistung von Bedeutung ist. Aus diesem Grunde wurden die Tiere einer künstlichen Belastung ausgesetzt. Hierbei ergab sich bei den Schweinen Nr. I-V im wesentlichen ein einheitliches Reaktionsverhalten. Während sich bei den 17-Ketosteroiden ein Ausscheidungsmaximum allgemein nach ca. 24 Stunden einstellt, finden wir bei dem äusserlich gut entwickelten Tier Nr.IV erst nach ca. 48 Stunden ein Höchstmaß der Ausscheidung vor. Diese Tatsache läßt zusammen mit der herabgesetzten Schilddrüsenfunktion eine Reaktionsträgheit im Bereiche des Hypophysen - Adrenalsystems vermuten.

Prozentuale Verschiebungen von Stoffkonzentrationen, wie sie S e l y e (23) ausführlich beschrieben hat, ließen sich im "Stress" vor allem bei Beobachtung der Blutzuckerkonzentration feststellen. Von Interesse waren für uns die Initialreaktionen in der Schock- und Gegenschockphase, wobei sich erstere bei den Tieren Nr.I-V durch eine vermutlich auf nervösem Wege (Adrenalin) hervorgerufene Hyperglykämie mit anschließender Mobilisation von Insulin und entsprechendem Absinken der Blutzuckerwerte zu erkennen gab. Infolge einer Ausschüttung von Glucocorticoiden in der Gegenschockphase und der damit bedingten Gleichgewichtsverschiebung zwischen dem Insulin und den Corticoiden zu Gunsten der stimulierten Rinde, kommt es zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels. Hierbei zeigen einige gesunde Tiere in ihrem Kurvenbild sogar überdurchschnittliche Werte an.

Im Schrifttum ist ferner eine Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels im Belastungsgeschehen erwähnt. Von Interesse waren prozentuale Veränderungen der Albumine, sowie der Globulinfraktionen innerhalb der bei Belastung des Organismus auftretenden Selye'schen Phasen. Die Mehrzahl der untersuchten Tiere hat nach der Reizbelastung nur eine undeutliche Verschiebung der Eiweißanteile im Serum erkennen lassen. Das Schwein Nr. I kommt mit seinem

ausgeprägten Kurvenverlauf den Ergebnissen beim Menschen am nächsten. Die Ausgangswerte dieses als gesund zu bezeichnenden Tieres stimmen jedoch mit den vor der Belastung gewonnenen Durchschnittsergebnissen der übrigen Normaltiere nicht überein. So weisen die Albumine und α -Globuline unterdurchschnittliche, die β- und γ-Globuline über dem Durchschnitt liegende Werte auf. Dennoch wird in der graphischen Darstellung die Schockphase und die darauf erfolgende Reaktion der NNR deutlich sichtbar. Das hier besonders auffallende spiegelbildliche Verhalten der Albumine und der γ-Fraktion bzw. der α - und β-Anteile entspricht den Beobachtungen von S e l y e (26) und P l ü c k t h u n (20). So finden wir nach der Verminderung des γ-Globulinanteils bzw. einer Vermehrung der Albumine als Folgen der Schockphase in der gegenregulatorischen Phase ein umgekehrtes Verhältnis vor.

Während aus dem Kurvenbild bezüglich der γ-Globuline bei Schwein Nr. I nach Abklingen des Fieberreizes ein unter dem Ausgangswert liegender Endwert ersichtlich ist, haben die übrigen Tiere der "Normalgruppe" überdurchschnittliche Werte aufzuweisen. Im Vergleich zu den anderen Eiweißfraktionen liegt die Vermutung nahe, daß sich der belastete Eiweißhaushalt bei diesen Schweinen selbst nach ca. 24 Stunden noch nicht wieder normalisiert hat.

Die Beurteilung der Reizbeantwortung erfährt durch die reaktiv schnelle quantitative und qualitative Veränderung des roten und weißen Blutbildes eine wertvolle Unterstützung. Die an Hand von Kurvenbildern dargestellten Veränderungen entsprechen dem jeweiligen Einfluß der Rindenhormone auf die Steuerung mesenchymaler Gewebsreaktionen, worüber B o r c h a r d (2), E s s e l i e r und W a g n e r (7) und S e l y e (23) in ihren Arbeiten ausführlich berichten. Die klinisch gesunden Schweine Nr.I-V zeigen bezüglich ihrer Zellreaktionen im wesentlichen die typischen Bilder, wie sie F i s c h e r (9) nach einem Aderlaß bei Rindern beschrieb. Der Konzentration des Reizes entsprechend sind die einzelnen Phasen mehr oder weniger ausgeprägt. Während sich im Schock die Anzahl der Erythrozyten allgemein vermindert, finden wir bei dem Tier Nr. II eine geringgradige Erhöhung vor. Es besteht die Möglichkeit einer Ausschüttung von Milz- und Knochenmarkserythrozyten in den Kreislauf. Ein von F i s c h e r (9) beschriebener geringgradiger Gesamtleukozytenabfall in der Schockphase ist nur aus dem Kurvenbild von Schwein Nr.I, hier jedoch in starkem Maße ersichtlich. Da das hämatopoetische Gewebe bekanntlich äußerst leicht zu be-

einflussen ist, Veränderungen im Blutbild somit die feinste Messung einer Reizbeantwortung darstellen - sofern andere Einflüsse ausgeschaltet werden können - ist daran zu denken, ob es sich bei diesem Tier infolge der mehrmaligen Blutentnahmen nicht um eine Reizüberlagerung bzw. eine Überbeanspruchung des Corticalorgans handeln kann. Die fehlende Schockphase bei den übrigen Tieren der "Normalgruppe" wird in der Abb. 8 nur durch einen meist starken Lymphozytenabfall deutlich. Da die von uns festgelegten Punkte der Fieberkurve mit den Selye'schen Phasen einer Reizbeantwortung nicht genau zusammenfallen, ist die infolge der einmaligen Reizung nur kurze Schockphase schwer zu erfassen. Die in der Abb. 7 durch das starke Ansteigen der Gesamtleukozyten deutlich hervortretende gegenregulatorische Phase geht auf die Vermehrung der neutrophilen Leukozyten zurück. Diese verhalten sich zu den lymphozytären Zellreaktionen fast spiegelbildlich. Die Entstehung neutrophiler Reizleukozytosen wurde schon in früheren Arbeiten von B o r c h a r d t (2) auf den Einfluß der NNR zurückgeführt. Die im "Stress" auftretenden Lymphopenien beruhen nach S e l y e (23) auf einer Involution lymphatischer Organe, speziell der Thymusdrüse durch den HVL - NNR - Mechanismus. Da, wie schon erwähnt, die hämatopoetischen Gewebe außerordentlich reizempfindlich sind, weisen die Blutbilder der Reizstärke entsprechend bei Differenzierung der neutrophilen Leukozyten eine mehr oder weniger kräftige Kernlinksverschiebung auf (Tabelle 2).

Das Verhalten der eosinophilen Leukozyten im belasteten Organismus deckt sich mit den Beobachtungen von E s s e l i e r (7) und S e l y e (23), wonach ersterer nur bei intakter NNR eine Unterdrückung eosinotakter Reize mittels ACTH herbeizuführen vermag. Demnach ist die bei unseren Versuchstieren Nr.I-V deutlich sichtbare Eosinopenie nach Erreichen des Fieberhöhepunktes die Auswirkung einer leistungsfähigen NNR. Eine direkte Einwirkung con ACTH auf die eosinophile Myelopoese besteht nach E s s e l i e r (7) nicht. Im Anschluß daran kommt es als Ausdruck einer wieder in den Ruhezustand übergehenden Rindenfunktion zu einem Anstieg der eosinophilen Leukozyten, die S e l y e (23) ebenfalls beschrieben hat.

Den Ergebnissen der normalen, gesunden Tiere wurden sodann die Beobachtungen von den sog."Phenolschweinen" A, B und C sowie den übrigen kümmernden Tieren D und E gegenübergestellt.

Das normal gewachsene Schwein A aus der phenolhaltigen Stallatmosphäre liegt mit der durchschnittlichen 17-KS-Ausscheidung von 6 mg/Tg. im Ruhezustand deutlich über den Normalwerten der klinisch gesunden Schweine Nr.I - V.

Bei einer Reizbelastung von ca. 8000 E Pyrifer fällt bei diesem Tier hinsichtlich der Ketosteroidausscheidung eine im Vergleich zu den gesunden Tieren gute Reizbeantwortung auf. Auch der Blutzuckerspiegel zeigt unter der Reizeinwirkung in der gegenregulatorischen Phase eine kräftige Erhöhung. Ebenso sind die eosinophilen Leukozyten nach der Reizung deutlich vermindert, so daß bei diesem Tier von einer gut ausgeprägten Reizbeantwortung gesprochen werden kann.

Bei dem mittleren Geschwistertier B ist die 17-KS-Ausscheidung vor der künstlichen Belastung stark vermindert. Entgegen den bisherigen Ergebnissen stellte sich nämlich nach der Reizung durch die "Pyrifer" - Injektion bei diesem Schwein erst nach ca. 48 Stunden ein Ausscheidungsmaximum an 17-KS ein. Die verzögerte Reizbeantwortung durch das Corticalorgan läßt im Zusammenhang mit dem Ruhewert an 17-Ketosteroiden und der herabgesetzten Schilddrüsenfunktion eine Störung im Bereich des HVL vermuten. Eine verzögerte Reizbeantwortung zeigt sich ebenfalls am Verhalten des Blutzuckerspiegels. So wird eine Normalisierung der bei diesem Tier anfänglich abgefallenen Blutzuckerkonzentration selbst nach ca. 24 Stunden aus den Analysen noch nicht ersichtlich. Die Serumeiweißfraktionen haben wenig charakteristische Veränderungen aufzuweisen. Bei Betrachtung des Verhaltens der eosinophilen Leukozyten zeigt sich dagegen, daß eine -wenn auch schwache- Reizbeantwortung stattgefunden hat. Nach ca. 24 Stunden ist im Kurvenbild ein über dem Durchschnitt liegender Prozentsatz an eosinophilen Leukozyten zu erkennen.

Das kleinste Schwein C der "Phenolgruppe" hat vor Versuchsbeginn eine eben noch an der unteren Grenze der Norm liegende 17-KS-Ausscheidung aufzuweisen. Obgleich dieses Tier mit ca. 12000 E Pyrifer der stärksten Belastung ausgesetzt war, zeigten die Ergebnisse nur eine geringgradige Reizbeantwortung durch die NNR an. Die Art des Reaktionsverlaufs entspricht zwar dem der Normaltiere, es liegt jedoch im Zusammenhang mit dem Ausgangswert der Verdacht auf das Vorliegen einer beginnenden NNR-Insuffizienz nahe. Da auch hier wie bei dem Geschwistertier B abnorme Mengen von Phenol im Harn ausgeschieden wurden, dürfte die Ursache für eine Einschränkung der NNR-Tätigkeit wohl in der chronischen Reizeinwirkung infolge einer ständigen Inhalation von Phenoldämpfen zu suchen sein. Daß das Tier ebenso wie sein Wurfgeschwister B schon rein äußerlich ersichtlich dieser Art von Belastung nicht gewachsen war, zeigt auch die kaum wahrnehmbare Beeinflussung des Glukosespiegels im Blut. Das Verhalten der Serumeiweißfraktionen zeigt nach Belastung keine deutlichen Veränderungen. Das ist auch nicht zu erwarten,

zumal diese auch bei gesunden Schweinen mit sonst kräftigen Merkmalen der Reizbeantwortung kaum mitreagieren. Diese Beobachtung an Schweinen steht im Gegensatz zu den Mitteilungen von P l ü c k t h u n (20) über das Verhalten dieser Fraktionen beim Menschen. - Trotzdem kann auf Grund der oben genannten Kriterien bei diesem Tier auf eine NNR-Insuffizienz geschlossen werden. In diesem besonderen Fall wird sie durch das Übermaß von aufgenommenen Phenoldämpfen hervorgerufen worden sein.

Die Abbildung 4 zeigt das Verhalten der NNR vor und nach Belastung der Schweine mit der Bezeichnung D und E. Trotz der an sich normalen durchschnittlichen 17-KS-Ausscheidung bei leicht herabgesetzter Schilddrüsenfunktion zeigt der Kümmerer D nach parenteraler Applikation von 2,o g Vitamin C an je 2 aufeinanderfolgenden Tagen einen Reaktionsverlauf, der, gemessen am Menschen, auf eine primäre NNR-Insuffizienz schließen läßt. Zunächst wird die Belastung mit Vitamin C durch eine starke Verminderung von 17-KS im Harn beantwortet. Da aus dem Kurvenverlauf ersichtlich ist, daß die Ausscheidungswerte selbst nach 72 Stunden noch nicht wieder ihren Ausgangswert erreicht haben, ist hier eine verminderte Reaktionsfähigkeit des Corticalorgans anzunehmen.

Das Geschwistertier E dagegen, bei welchem man hinsichtlich seiner durchschnittlich sehr geringen 17-KS-Ausscheidung schon an ein primäres Versagen der NNR denken kann, zeigt unter massiver Zufuhr von je 4,o g Vitamin C in der 17-KS-Ausscheidung kaum ausgeprägte Veränderungen. Das Bild gleicht zwar im Prinzip dem eines mit Vitamin C belasteten Menschen, doch sind die Reaktionen hier viel zu kraftlos. Die Abweichungen liegen im 48 Stunden - Wert eben über der Schwankung der täglichen Ausscheidung.- Der Sektionsbefund dieses kümmernden Schweines ergab eine makroskopisch und histologisch erkennbare chronische Leberdystrophie mit weitgehend organisierten, zentrolobulären Nekrosen. Die Nebenniere war stark hypertrophisch, wobei die Rindenschicht gegenüber der Markschicht eine deutliche Vergrößerung aufwies. Da ein Mehrverbrauch an Steroidhormonen bei Lebererkrankungen vom Menschen her bekannt ist, ließe sich die bei diesem Tier schon in der Ruhe verminderte 17-KS-Ausscheidung im Zusammenhang mit dem Sektionsbild und dem chronischen Belastungsreiz erklären. Die NNR ist somit einer weiteren Belastung kaum noch gewachsen.

Aus den vorliegenden Untersuchungen kann entnommen werden, daß das Verhalten der 17-KS-Ausscheidung im Harn und die Reaktionen des Blutbildes, insbesondere der eosinophilen Leukozyten sowie fernerhin - jedoch mehr sekun-

där - das Verhalten des Blutzuckerspiegels zusammengenommen ein Kriterium für die Reizbeantwortung bei Schweinen darstellen kann.

Die Veränderungen der Serumeiweißfraktionen sind dagegen selbst unter stärkerer Reizbelastung verhältnismäßig gering, so daß diesem Maß keine Aussagemöglichkeit zugesprochen werden kann.

VII. Zusammenfassung.

Die vorliegende Arbeit setzt sich mit Studien über die Adaptationsfähigkeit von Schweinen nach künstlicher Reizung auseinander. Zur Untersuchung dieses Problems standen je 5 Schweine mit normalem Wachstum und solche mit Entwicklungsstörungen zur Verfügung. Die künstliche Belastung des Organismus erfolgte durch parenterale Applikation des Fiebermittels "Pyrifer", sowie mit l-Ascorbinsäure. Hierbei wurde eine der jeweils injizierten Dosis entsprechende Reaktionsintensität beobachtet. Die Antwort des unter der Reizeinwirkung stehenden Organismus, speziell der an der Adaptation beteiligten hormonalen Faktoren, insbesondere der Nebennierenrinde, wurde an Hand verschiedener Untersuchungsmethoden im Harn und Blut erfaßt. Die graphischen Darstellungen der Ergebnisse veranschaulichen die Veränderungen der jeweils als Kriterien gewählten Substanzen.

Die Ergebnisse der Arbeit:

1. Die Beantwortung von Reizen erfolgt wie beim Menschen in erster Linie durch das Hypophysen - Adrenalsystem. Die Belastung bedingt eine reaktive Mehrproduktion von Nebennierenrindenhormonen, die an der Erhöhung der 17-Ketosteroidausscheidung im Harn verfolgt werden kann. Die Blutzuckerkonzentration ändert sich bei den untersuchten Schweinen unter Reizbelastung ebenfalls in charakteristischer Weise. Ferner wurde an Hand geeigneter Methoden eine Beeinflussung der Serumeiweißfraktionen sowie des hämatopoetischen Gewebes untersucht, wobei hier vor allem das Verhalten der eosinophilen Leukozyten im Blut, aber auch das der übrigen weißen und roten Blutzellen interessierte. Weiterhin wurde vor den Belastungsversuchen der Schilddrüsenstatus aufgenommen.

2. Bei gleich starker Reizung durch die Injektion eines apathogenen Bakterieneiweißes zeigen die 5 gesunden Schweine im Verhalten der 17-Ketosteroidausscheidung im Harn sowie in der Veränderung der morphologischen Zusammensetzung des strömenden Blutes und der Blutzuckerkonzentration nach Art und Intensität übereinstimmende Reaktionen.

3. Bei entwicklungsgestörten Schweinen wird demgegenüber ein verändertes Verhalten in den genannten Kriterien deutlich, welches dahingehend interpretiert wird, daß Tiere mit vorgegebenen Stoffwechselbelastungen zusätzliche Reize weniger stark beantworten als gesunde.

a.) Das trotz der Phenoleinwirkung gut entwickelte Schwein A zeigt eine deut-

liche Kompensation des Primärreizes durch die bereits in der Ruhe zu analysierende Mehrproduktion von 17-Ketosteroiden (widerstandsphase). Die künstlich gesetzte Belastung, in diesem Fall ein Sekundärreiz, erfolgt trotzdem in einer Weise, wie dies bei vergleichbar gesunden Tieren beobachtet werden konnte.

b.) Das Geschwistertier B, welches wie Schwein C durch Wachstumshemmungen schon rein äußerlich erkennbar der chronischen Reizeinwirkung durch Phenoldämpfe nicht gewachsen war, gibt infolge einer zeitlich verschobenen Reizbeantwortung die Berechtigung zur Diagnostik einer NNR-Störung.

c.) Das kleinste Tier C aus diesem Stall mit teerhaltigen Stallbodenplatten läßt dagegen nach den Ergebnissen in der 17-KS-Ausscheidung und der Beobachtung des Blutzuckerspiegels nach künstlicher Reizung auf das Vorhandensein einer primären oder direkten Dysfunktion der NNR schließen.

d.) Bei dem ohne erkennbare Ursache kümmernden Schwein D aus einem an sich normalen Wurf zeigt sich trotz massiver Zufuhr von Vitamin C bezüglich der 17-KS-Ausscheidung nur eine geringgradige Reizbeantwortung.

e.) Diese ist jedoch bei dem kachektischen Geschwistertier E trotz einer anfänglich stark herabgesetzten 17-KS-Ausscheidung unter dem gleichen Belastungsmoment deutlich zu erkennen. Die Ergebnisse lassen deshalb eine sekundäre NNR-Insuffizienz vermuten, welche nach der Schlachtung durch den pathologisch - anatomischen Befund der Leber auch ihre Bestätigung fand.

VIII. Literaturverzeichnis.

1. Bernard, C.: Wasser und milieu intérieur der Organismen. Lecons sur les phénomènes de la vie Paris, 1878.

2. Borchardt, W.: Nebenniere, Reizleukozytosen.Arch.exper. Path.,139,47,1929.

3. Bronsch, K.: Studie über die Korrelation zwischen Schilddrüsen- und Nebennierenrindenfunktion bei einem Ziegengeschwisterpaar.Endokrinologie,30,164,1953.

4. Brüggemann,J., Bronsch, K., Krauss, W.: Schilddrüsenfunktionstest bei Schaf und Ratte mit radioaktivem Jod 131. Mh.f.Tierheilkde.,5,161,1953.

5. Brüggemann, J., Bronsch, K., Schmitt, H.: Schilddrüse und Nebennierenrindenfunktionstest an wachsenden Schweinen. Zbl.f.Veterinärmed.,1,63,1953.

6. Cannon, W.B.: Nachweis der Adrenalinausschüttung aus den Nebennieren bei schmerzhafter Reizung.Americ.J.Physiol.,29,274,1911.

7. Esselier, A.F., Wagner, K.F.: Das Verhalten der Eosinophilen im Blut und Knochenmark auf Verabreichung von ACTH.Klin.Wschr.,30,705,1952.

8. Eustachius, B.: Erste anatomische Beschreibung der Nebenniere.Opuscul.anat.Venedig 1564.

9. Fischer, J.: Zur Physiologie des Aderlasses. Med.vet.Diss.Zürich,1952.

10. Grassmann, W., Hannig, K.: Ein einfaches Verfahren zur kontinuierlichen Trennung von Stoffgemischen auf Filtrierpapier durch Elektrophorese. Naturwiss.,37,397,1950.

11. Grassmann, W., Hannig, K.: Ein einfaches Verfahren zur Analyse der Serumproteine und anderer Proteingemische.Naturwiss.,37,496,1950.

12. Hagedorn-Jensen: Blutzuckerbestimmung.Biochem.Z.,46, 135/92,137,1923.

13. Hartmann, F.A., Brownell, K.A., Lockwood, J.E.: Cortin as a general tissue hormone. Americ.J.Physiol., 101, 50,1932.

14. Heilmeyer, L.: Allgemeine klinische Bedeutung des Hypophysen - Nebennierenrindensystems. Klin.Wschr., 30,865,1952.

15. Hill, H., Schumann, G.: Papierelektrophorese bei hohen Spannungen mit Versuchen am Schweineserum. T.U., 8,355,1953.

16. Hornykiewytsch,Th.: Physiologisch-chemische und histochemische Untersuchungen über die Wirkung der Röntgenstrahlen.Strahlentherapie, 86,175,1952.

17. Lammers, L.: Zum Stressproblem.Vet.med.Nachr., 3,121, 1954.

18. Marenzi, R.: Die Bestimmung der Phenole.C.r.Soc.Biol., 107,737,1931.

19. Markees, S.: Unspezifische Brenztraubensäuresteigerung als "Stressorrenreaktion" und neurovegetative Regulation.Klin.Wschr., 32,249, 1954.

20. Plückthun, H.: Die Bedeutung der Elektrophorese für die Pädiatrie.Kdärztl.Pr., 21,407,1953.

21. Schmitt, H.: Methoden zur Bestimmung der Nebennierenrinden- und Schilddrüsenaktivität bei Schweinen.Med.vet.Diss.München 1953.

22. Schole, J.: Zur Frage der Bedeutung biologischer Red-Oxsysteme.Naturwiss., 40,555,1953.

23. Selye, H.: Das allgemeine Anpassungssyndrom und die Anpassungskrankheiten.D.med.Rdsch. 5,161, 1948.

24. Selye, H.: Textbook of Endocrinology - Acta Endocrin.Inc.Montreal Can.1949.

25. Selye, H.: "Stress" - Acta.inc.Montreal Can.1950.

26. Selye, H.: The Physiology and Pathology of Exposure to Stress.Acta.inc.Montreal Can. 1950.

27. S t ö r m e r, A.: Die unspezifische Therapie in ihrer Bedeutung für konstitutionelle und erworbene Regulationsstörungen.Med.Kl.,48,215,1953.

28. T i s e l i u s, A.: Anelectrophoretic Analysis of normal and immune sera.Biochem.J.(Brit.),31, 313/1464, 1937.

29. T u r b a, F., E n e n k e l, H.J.: Elektrophorese von Proteinen in Filtrierpapier.Naturwiss.,37,93,1950.

30. W i e l a n d, Th., F i s c h e r, E.: Über Elektrophorese auf Filtrierpapier. Naturwiss.,35,29,1948.

31. W i n k l e r, C.: Radioaktives Jod zur Diagnose und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Strahlentherapie,85,126,1951.

32. W i r t h, D.: Grundlagen einer klinischen Hämatologie. Urban u.Schwarzenberg, Wien u.Innsbruck 1950.

33. Z i m m e r m a n n, W.: Die 17-Ketosteroide, ihre Bedeutung und die Methodik ihrer Bestimmung. Dtsch.med. Wschr.,76,1363,1951.

34. Z i m m e r m a n n, W.: Zur Methodik der Bestimmung der 17-Ketosteroide.Z.f.Vit.-,Horm.-u.Fermentforschung,4,456,1951.

35. Z i m m e r m a n n, W., H o f s c h l ä g e r, J.: Die Beeinflussung des Stoffwechsels von Steroidhormonen durch Witterungsvorgänge. Acta endocrin.,12,225,1953.

36. Z i m m e r m a n n, W.: Chemische Bestimmungsmethoden von Steroidhormonen in Körperflüssigkeiten. Springer-Verlag,Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955.

Am Schluß meiner Arbeit habe ich Herrn Professor Dr. Dr. J o h a n n e s B r ü g g e m a n n für die Überlassung des Themas dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank abzustatten, darüber hinaus gebührt mein Dank insbesondere Herrn Privatdozent Dr. B r o n s c h für die ständige Förderung und jederzeit freundlichst gewährte Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen.

Lebenslauf

Am 4.Nov.1930 wurde ich als Tochter des Kinderarztes Dr.Karl Stubenrauch und seiner Ehefrau Irma, geb.Heynen in München geboren. Nach der 4.Klasse Volksschule trat ich im Jahre 1941 in die Oberschule für Mädchen beim Königsplatz in München ein. Bei Kriegsende besuchte ich die Oberrealschule für Mädchen der armen Schulschwestern am Anger und bestand dort im Jahre 1949 die Reifeprüfung. Darauf folgte ein Arbeitssemester an der Tierärztlichen Fakultät der Universität München, an welcher ich anschließend mit dem Sommersemester 1950 mein tiermedizinisches Studium begann. Nach Abschluß des Staatsexamens im Dezember 1954 war ich ab Januar 1955 bei Herrn Dr.Groth in Saarbrücken als Praktikantin tätig. Im Juli 1955 erhielt ich meine Bestallung als praktische Tierärztin.